

Travail du Service de Médecine (Professeur M. GIRARD)
et du Laboratoire Central (Professeur J. DORCHE)
de l'Hôpital de la Croix-Rousse.

**CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ÉTUDE
DU DOSAGE DE LA GLUTAMINE
DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN
AU COURS DES ENCÉPHALOPATHIES
COMATEUSES DES CIRRHOSSES DU FOIE**
(à propos de 83 dosages)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 11 Juin 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LARFOUILLOUX Joseph

né le 15 Mai 1936, à Pont-de-Veyle (Ain)





Digitized by the Internet Archive
in 2026

ADDENDA

Page 92, au début : Rappelons tout d'abord les éventails des chiffres normaux et pathologiques propres au dosage de l'ammoniémie et à celui de la glutaminorachie :

- les résultats sont compris entre 0,50 et 2,50 γ /cm³ environ, pour l'ammoniémie,
- entre 10 et 55 mg. pour 100 ml. en ce qui concerne la glutaminorachie.

Page 92, après la 3^e ligne : Mais il est important de remarquer que la concordance de ces variations ne porte réellement que sur leur sens, non sur leur amplitude. Sur ce dernier point, les variations du taux de la glutaminorachie nous sont apparues beaucoup plus sensibles et fidèles aux modifications cliniques - les taux de l'ammoniémie étant par contre, chez un même sujet, fréquemment identiques au cours de deux états cliniques très différents. (Ex. : obs. n^{os} 6c et e, 10a et c,...)

Page 102, en fin du paragraphe V : Cette concordance n'est toutefois qu'une concordance de « signe », car - en « amplitude » comme en fidélité - les caractéristiques de la glutaminorachie se révèlent supérieures à celles des ammoniémies

Faculté de Médecine de Paris, Université de Paris 6
Département de Neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 1-20017
Le Président de la Faculté

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ETUDE
DU DOSAGE DE LA GLUTAMINE
DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN
AU COURS DES ENCEPHALOPATHIES
COMATEUSES DES CIRRHOSIS DU FOIE

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ETUDE DU DOSAGE
DE LA GLUTAMINE DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN
AU COURS DES ENCEPHALOPATHIES COMATEUSES
DES CIRRHOSIS DU FOIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 15 Mars 1984
par le Docteur en Médecine
Monsieur LAFOLLE Louis

LAFOLLE Louis, Joseph

Docteur en Médecine, Université de Paris 6

Travail du Service de Médecine (Professeur M. GIRARD)
et du Laboratoire Central (Professeur J. DORCHE)
de l'Hôpital de la Croix-Rousse.

**CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ÉTUDE
DU DOSAGE DE LA GLUTAMINE
DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN
AU COURS DES ENCÉPHALOPATHIES
COMATEUSES DES CIRRHOSSES DU FOIE
(à propos de 83 dosages)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 11 Juin 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LARFOUILLOUX Joseph

né le 15 Mai 1936, à Pont-de-Veyle (Ain)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

J. LEPINE : Doyen Honoraire
Membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie A
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS	Physique biologique
(détaché à Beyrouth)	
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-Pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique

MM. MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
X....	Histologie et embryologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
CIER Jean-François	Physiologie
MANSUY	Chirurgie générale

Professeurs en surnombre :

SARROUY	Pédiatrie et Puériculture
LACROIX	Climatologie
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
LIARAS	Propédeutique chirurgicale
COLLET	Chimie pharmaceutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
CIER André	Pharmacie chimique et Pharmacologie
PERROT	Chimie organique et toxicologie
DUMONT	Histologie et embryologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL Louis	Médecine générale
CREYSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail
PINET	Electro-radiologie
DESPIERRES	Médecine générale
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
REBOUILLAT	Chirurgie générale
BUFFARD	Electro-radiologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
ROMAGNY	Pédiatrie
de MOURGUES	
François	Stomatologie
DUROUX	Anatomie
BOUCHET	Anatomie
BRETTE	Thérapeutique
TOMMASI	Anatomie pathologique
RIFFAT	Hygiène
JOUVET	Pathologie expérimentale
FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
MALLEIN	Chimie analytique
GRAS	Chimie biologique
PEYRIN	Physique biologique
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie

AGREGES EN EXERCICE

MM. PONT	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale
PLAUCHU	Médecine générale

MM. TRAEGER	Médecine générale
DEVIC	Médecine générale
GARDE	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
LARBRE	Médecine générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
LAMBERT	Médecine générale
NOEL Gilbert	Médecine générale
ROBERT	Médecine générale
MARION Pierre	Chirurgie générale
MICHAUD	Chirurgie générale
JAUBERT de	
BEAUJEU	Chirurgie générale
SAUTOT	Chirurgie générale
GUILLEMIN	Chirurgie générale
de MOURGUES	
Georges	Chirurgie générale
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
MARET	Chirurgie générale
DESCOTES	Chirurgie générale
MICHOULIER	Chirurgie générale
BURTHIAULT	Obstétrique
DUMONT Martial	Obstétrique
GARMIER	Obstétrique
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
BETHENOD	Pédiatrie et puériculture
COLOMB	Dermatologie
COLIN	Médecine légale
GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
BONAMOUR	Ophthalmologie
HUGONNIER	Ophthalmologie
DURAND	Urologie
CHASSARD	Electro-Radiologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
FAYSSE	Orthopédie
SCHNEPP	Orthopédie
KALB	Pneumo-phtisiologie
DUMAS	Stomatologie

EXAMINATEURS DE LA THESE :

MM. GIRARD, président,
DORCHE, PLAUCHU et LARBRE, assesseurs.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL GIRARD

Il nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse et d'accepter la présidence de notre Jury.

Au cours de nos études, de trop rares circonstances nous ont permis d'apprécier les qualités didactiques et humaines de son enseignement. Et chaque fois qu'il nous a été donné de l'approcher, nous avons été sensible à son extrême bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DORCHÉ

Nous avons été très touché par l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail. Ses conseils nous ont grandement aidé dans sa réalisation.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger cette thèse et l'assurons de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PLAUCHU

Au seuil de nos études, il a guidé nos premiers pas, bien timides....

Surpris d'abord par son enthousiasme, nous n'avons pas tardé à être conquis, découvrant les qualités attachantes de sa personnalité et le bien fondé de ses exigences.

Nous sommes profondément heureux et honoré de le compter aujourd'hui parmi nos Juges et le prions de croire à notre affectueux respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LARBRE

Comme tous ceux qui ont eu le privilège de l'approcher, nous avons été sensible à la rigueur scientifique et à la finesse de son sens clinique.

Nous le remercions très vivement d'avoir accepté d'être notre Juge et l'assurons de notre respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. VERRIERE

Nous gardons l'excellent souvenir et le bénéfice du semestre d'externat passé auprès de Lui, dans son Service de l'Hôpital Saint-Joseph.

AU DOCTEUR G. BIGUET-MERMET

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

In Memoriam

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CADE

Il fut - pendant le cours de nos études
un hôte plein de bonté et de délicatesse.

Nous conserverons filialement l'enrichissement précieux que nous ont apporté sa pensée médicale et l'étendue de sa culture

A NOS MAÎTRES

MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CENTRE HOSPITALIER DE CHALON-SUR-SAONE

En hommage à leur enseignement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. FLATTOT

Il nous a accueilli à notre arrivée à l'Hôpital de Chalon, et patiemment initié à la pédiatrie, cette médecine que nous aimons

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. NOVARINA

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. VACHEY

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. FLANC

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. QUENTIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. COPREAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. NOEL

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. TREMEAU

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. EUVRARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. VIELLARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR Y. DALBIGNAT

A MESSIEURS LES DOCTEURS R. VERCIER, G. BRIAND ET
M. DELATTRE

C'est auprès d'eux que nous avons appris à reconnaître les divers aspects des riches cirrhoses bourguignonnes.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. DE GEVIGNEY

A MESSIEURS LES DOCTEURS P. ISAL, G. PERRIN,
C. GABRIELLE, A. SIMERAY, J. ARIOSSON,
A. VIELLARD ET P. PONCHON

A MESSIEURS LES DOCTEURS P. GUIGNON, A. PEYLABOUD
Médecins du Centre de Transfusion Sanguine

AU RÉVÉREND PÈRE CHARIGNON, S.J.

En fidèle et reconnaissant hommage.

A MES CAMARADES DE L'A.E.M.

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

A MES CAMARADES D'INTERNAT

DU CENTRE HOSPITALIER DE CHALON-SUR-SAONE

En témoignage d'amitié et de reconnaissance pour l'aide qu'ils m'ont si obligeamment apportée.

A MADEMOISELLE NYSSSEN

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

que je veux bien vivement remercier pour sa collaboration si aimable et si précieuse dans la réalisation de cette thèse.

A MON AMI

JEAN-PIERRE REVILLARD

Interne des Hôpitaux de Lyon

Inspirateur et guide de ce travail.

Ex imo corde

INTRODUCTION

L'apparition de troubles de la conscience pouvant conduire à des comas épisodiques ou terminaux est d'observation courante au cours de l'évolution d'une cirrhose du foie.

Ces accidents neurologiques ont été individualisés au siècle dernier par Morgani dans le cadre de la grande insuffisance hépatique qui caractérise l'ictère grave terminal des cirrhoses, des hépatites infectieuses ou toxiques.

A la suite de Frierichs et Lanceraux au XIX^e siècle, divers auteurs ont isolé récemment des épisodes comateux transitoires et récidivants susceptibles d'être reproduits dans certaines conditions étiologiques précises.

Leur individualisation sur divers plans : ceux de l'étiologie, de la séméiologie clinique et électroencéphalographique, de l'évolution enfin, a abouti au concept d'encéphalopathie porto-cave, défendu par Sheila Sherlock et son école. Ces comas reconnaissent un mécanisme dont la physiopathologie univoque est celle de l'intoxication ammoniacale. Sa découverte a conduit à des tentatives thérapeutiques fructueuses.

Tandis que se précisait le cadre des encéphaloses hyperammoniacales, on assistait — sous l'influence notamment de M. Caroli et de ses élèves — à d'autres tentatives de démembrement physiopathologique du coma hépatique.

Il apparaissait en effet qu'indépendamment de l'intoxication ammoniacale, de nombreux désordres biochimiques, et principalement des troubles électrolytiques, pouvaient engendrer des comas au cours des cirrhoses.

La correction de chacun de ces désordres est le fait d'une orientation thérapeutique particulière.

Le perfectionnement constant des dosages de l'ammoniac sanguin a permis de mieux délimiter la place que prend l'intoxication ammoniacale dans chacun de ces comas.

Pour sa part, le dosage de la glutamine dans le LCR que nous nous proposons d'étudier au cours de ce travail a pour but d'apprécier le degré de l'intoxication ammoniacale des centres nerveux. Ce sont les travaux de Walshe, en 1951, sur les acides aminés du LCR qui ont mis en lumière, l'intérêt de ce dosage ; il a depuis, donné lieu à diverses publications, d'auteurs anglo-saxons et latino-américains notamment. Cette méthode a fait l'objet d'un travail de M. le Professeur Dorche et de ses élèves : Y. Minaire, Mlle Nyssen — qui ont légèrement modifié la technique établie par Whitehead et Cohihalsey — et nous ont proposé de l'appliquer à l'étude des comas hépatiques.

M. le Professeur Marcel GIRARD nous a fait l'honneur de nous confier l'étude clinique des résultats de 83 dosages pratiqués chez 53 malades, dans son service de médecine de l'Hôpital de la Croix-Rousse. Les bases de ce travail ont été exposées dans une publication de MM. M. Girard, J. Dorche, J.-P. Revillard, A. Bel, Mme C. Vallon, Mlle Nyssen et Y. Minaire, parue dans le *Journal de Médecine de Lyon* 1962.

Par ailleurs, chez 10 d'entre ces malades on a également réalisé 35 dosages d'ammoniémie.

Nous rappellerons brièvement dans une première partie l'aspect physiopathologique du rôle de l'ammoniac dans les encéphalopathies hépatiques et l'aspect biochimique des rapports entre la glutamine et le cycle de l'ammoniac. Ceci nous permettra de préciser la valeur sémiologique de la mesure de la glutaminorachie.

Après avoir exposé les techniques de dosage de la glutaminorachie et présenté nos observations dans un tableau récapitulatif, nous étudierons dans une quatrième partie les résultats obtenus chez les sujets normaux, chez les cirrhotiques sans manifestations neurologiques, chez les sujets présentant des encéphalopathies hépatiques, classées selon leur cadre étiopathogénique. —

Les études des rapports entre les variations de la glutaminorachie d'une part, l'évolution clinique, puis l'ammoniémie, d'autre part, feront l'objet d'une cinquième partie.

Nous serons ainsi conduits, dans une dernière partie, à envisager, les indications du dosage de la glutaminorachie — notamment celles qui concernent l'appréciation du pronostic et l'orientation du traitement d'un coma dont les facteurs pathogéniques apparaissent cliniquement intriqués.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

ROLE DE L'AMMONIAC
DANS LES ENCEPHALOPATHIES HEPATIQUES

DÉFINITION DE L'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

Nous appellerons, avec Benhamou et Fauvert, encéphalopathie hépatique toute manifestation neuropsychique directement déterminée par l'atteinte hépatique.

Cette définition, nécessairement très vague, permet de grouper sous un même terme les troubles neuro-psychiques directement liés à l'insuffisance hépato-cellulaire et ceux consécutifs à diverses altérations fonctionnelles — circulatoires ou métaboliques — survenant au cours des affections hépatiques.

Si c'est à Gallien qu'on doit la première évocation des troubles psychiques au cours des ictères et à Skakespeare la première observation littéraire d'encéphalopathie portocave (Sir Andrew Aguecheek dans *Twelfth night or what you will* - cité dans la thèse d'Aimard), il fallut attendre le XIX^e siècle pour que soient précisés les aspects symptomatiques et évolutifs des comas hépatiques par Morgani, F. Ruboeus, ... puis par Frierichs, Mossé, Bastian, Lanceraux.

Les travaux ultérieurs se sont attachés à préciser le fond séméiologique commun à ces divers troubles (travaux de Rolleston, Willcox, Elliot et Walshe, Fiessinger) et à définir les circonstances étiologiques de leur apparition. La pathogénie en est restée longtemps obscure et la dissociation entre une scène clinique sévère et des lésions anatomo-pathologiques discrètes sinon absentes (lésions macrogliales atypiques, œdème cérébral — travaux de Rokitanski, Stokes, Adams et Foley, Walshe, Paul Girard et Tommasi) et toujours mal systématisées a conduit à rechercher dans un **désordre métabolique** les facteurs responsables du coma.

Les auteurs s'orientèrent d'emblée vers la recherche de troubles du métabolisme azoté rendu responsable de la souffrance cérébrale.

A. L'augmentation de l'azote non uréique fut décrit comme signe spécifique de la grande insuffisance hépatique à manifestations neurologiques par Murphy, Chalmers, Eckard.

On attribua une certaine valeur pronostique au coefficient de Maillard, au coefficient ammoniacal de Fiessinger. L'augmentation des polypeptides sanguins fut mise en évidence par Fiessinger et celle des polypeptides du liquide céphalo-rachidien par Decourt et Chabrol.

Plus récemment ces idées ont été reprises par M. Labbé puis par Van Slyke et Murphy qui signalent l'augmentation inconstante de l'aminoacidémie et les modifications qualitatives de la composition du sang en acides aminés.

L'étude chromatographique des acides aminés du sang et du

L.C.R. a fait l'objet des travaux de Walshe et Dent, de Durbach et Blass.

- B. La découverte du rôle nocif de l'ammoniac pour le tissu nerveux, celle de l'augmentation de l'ammoniémie au cours de certains comas hépatiques représentent l'acquisition physiopathologique la plus importante dans ce domaine. Elle conduit à définir l'encéphalopathie ammoniacale.

Nous ferons ici brièvement, sur quatre plans, un rappel de l'élaboration de cette définition :

- sur le plan expérimental,
- sur le plan étiologique,
- sur le plan clinique,
- sur le plan évolutif enfin.

1^o Sur le plan expérimental, l'idée est ancienne puisque c'est en 1893 que Hahnn, Massen, Nencki et Pavlov décrivirent le syndrome d'intoxication par la viande chez des chiens soumis à une alimentation exclusivement carnée et porteurs d'une fistule d'Eck (intervention qui, on le sait, crée une anastomose portocave). Les troubles nerveux qu'ils observèrent rappellent ceux qui peuvent affecter le cirrhotique. Balo et Korpassy en 1932, Riddel en 1954, reprirent cette expérimentation par des techniques très proches. Les résultats furent identiques : ces auteurs décrivirent les troubles cliniques chez l'animal et confirmèrent l'étiologie que Pavlov dès 1895 avait retenue : celle de l'hyperammoniémie engendrée par le catabolisme protidique intense chez ces animaux.

C'est dans cette perspective physiopathogénique — illustrée aussi en 1902 par Gilbert et Carnot lorsqu'ils proposèrent l'épreuve d'ammoniarie expérimentale pour apprécier l'imperfection uréogénique du foie — que s'inscrivit tout un ensemble d'expérimentations humaines :

— Van Caulaert, Deviller et Halfé en 1933 publient l'observation d'une cirrhotique ayant présenté après ingestion de 5 à 10 g de chlorure d'ammonium des troubles neuropsychiques itératifs avec secousses cloniques, délire, état confusionnel et subcoma.

— Des résultats superposables ont été obtenus par Fuld avec le lactate d'ammonium, par Kirk, Brandstaetter avec le citrate d'ammonium, par Schwartz et Davidson avec le chlorure d'ammonium en perfusion.

— Phillips et Gabudza ont, quant à eux, observé chez douze cirrhotiques l'apparition d'un état de précoma après ingestion de résines à l'ammonium.

— Enfin, comme chez l'animal, l'administration de substances protéiques engendrent des comas chez le cirrhotique (travaux de Seegmiller, de Gaustad et Cachera).

Dans ces diverses circonstances, les dosages de l'ammoniémie, rendus plus précis par la méthode de microdiffusion de Conway, sont venus à l'appui de cette théorie.

Par ailleurs, Mann et Bollmann ont cherché à apprécier expérimentalement la responsabilité de l'insuffisance hépatocellulaire d'une part, du shunt porto-cave d'autre part, dans l'apparition des troubles neuro-psychiques : ces auteurs ont réalisés chez des animaux soumis aux conditions expérimentales de Hahn et Pavlov, une intoxication de la cellule hépatique par le tétrachlorure de carbone. L'hépatite ainsi engendrée, n'a pas modifié sensiblement la nature et la gravité des désordres nerveux. Le shunt porto-cave a donc par lui-même un rôle déterminant dans la genèse des troubles encéphalopathiques.

2° Sur le plan étiologique, ces deux mécanismes se retrouvent également dans deux circonstances étiologiques différentes :

- a) *Soit la déchéance cellulaire hépatique de l'ictère grave terminal, où l'hépatocyte devient inapte à l'uréopoïèse ; l'intoxication ammoniacale n'y est qu'un épiphénomène, associé à tous les autres troubles engendrés par la cytolyse hépatique.*

L'hépatectomie totale (Mann) provoque le déroulement d'un syndrome analogue : une fois corrigée l'hypoglycémie initiale, on observe des accidents tardifs amenant la mort en quelques jours dans un tableau neurologique proche de celui de l'ictère grave avec troubles de conscience importants, syndrome hémorragique, effondrement de l'urémie, et augmentation rapide de l'aminocidémie.

- b) *Soit l'exclusion vasculaire d'un foie sensiblement normal par le jeu des circulations collatérales ou d'une anastomose porto-cave.*

C'est l'encéphalopathie porto-cave, concept qu'ont élaboré au cours des vingt dernières années Van Caulaert, Phillip Adams, Mac Dermott, jusqu'à son individualisation claire, dans son aspect restrictif, par Sheila Sherlock, Summerskill White et Phear.

Chez l'homme, l'observation princeps de Mac Dermott et Adams, demeure une des plus explicites de ce type d'encéphalopathie : elle concerne un sujet qui, à l'occasion d'une pancréatectomie pour cancer, avait dû subir une implantation de la

veine mésentérique supérieure dans la veine cave inférieure.

Le foie était stéatosique, sans insuffisance cellulaire.

Chez cet opéré, dans les suites opératoires, l'administration de substances ammoniacales ou de protides déclencha 16 «épisodes stupor». Durant ces épisodes, dont la symptomatologie était celle du précoma hépatique, l'ammoniémie s'élevait : elle redescendait plus lentement que ne rétrocédaient les troubles cliniques. La suppression de toute source ammoniacale en avait amené la guérison.

C'est en 1958 qu'en France, Delay publie la première observation d'encéphalopathie porto-cave. En 1959 la thèse d'Aimard, ainsi que les travaux de Cachin, de Contamin, font le point de cette question.

L'ensemble de ces observations a permis de dégager des circonstances étiologiques précises dans la survenue du coma de l'encéphalopathie porto-cave ; pratiquement, au cours d'une cirrhose avec circulation collatérale ou anastomose porto-cave, l'apport exogène d'ammoniac peut avoir des origines diverses :

- *une hémorragie digestive* (Traeger et Riddel - Stahl et Boeckel) : c'est le coma post-hémorragique différé de Cachera ;
- *la putréfaction intestinale* favorisée notamment par la perturbation de la flore microbienne du cirrhotique (Martini et Phear) : c'est la diarrhée comatigène de Caroli ;
- *le régime hyperprotidique*, les perfusions de plasma (pour certains, la transfusion sanguine ne présenterait pas cet inconvénient), *certaines traitements médicamenteux* : CNLH₄ ou autres dérivés ammoniés, acétazolamide, résines échangeuses d'ions...

3^o Sur le plan clinique, le tableau est fait d'un ensemble d'éléments d'installation plus ou moins brutale, dont la durée s'étend de quelques heures à plusieurs jours.

Aucun de ces éléments n'est pathognomonique, seul leur groupement symptomatique est évocateur.

Classiquement on distingue précoma et coma, mais la clinique des divers tableaux, très nuancée, paraît échapper à la clarté de ces divisions — que nous observerons néanmoins.

Dans la phase de précoma apparaissent :

- des troubles de la conscience : confusion mentale, assoupissement ou, au contraire, et plus rarement, état d'excitation

- de type maniaque ;
- des troubles de l'état général : asthénie, adynamie, anorexie, fébricule à 38 ;
 - des troubles moteurs caractérisés par un tremblement en ailes de papillons — *le flapping tremor* d'Adams et Foley — affectant l'extrémité des membres supérieurs mis en extension forcée ; ce tremblement pouvant atteindre d'autres groupes musculaires, la face notamment ;
 - des troubles neurologiques divers et encore plus inconstants : signe de Babinski uni ou bilatéral, troubles sphinctériens, rigidité musculaire avec tableau pseudo-parkinsonnien ou pseudo-méningé, succing ou grasping reflex ;
 - des troubles du tracé électro-encéphalographique (Adams, Foley et Watson) : bouffées d'ondes lentes, d'allure (ζ) bilatérales, synchrones et symétriques, sur un rythme de base normal. Elles peuvent prendre l'aspect de vagues triphasiques, augmenter de fréquence et s'étendre progressivement à la totalité de l'aire explorée.

La phase de coma s'assortissant, parfois, d'un fœtor hépaticus typique, est une phase qui peut être brutale ou primitive et comporter un coma carus sans autre caractère que sa profondeur, ou bien un coma vigil à l'examen neurologique assez riche.

C'est ainsi que peuvent alors s'observer :

- parfois, la disparition du flapping tremor ;
- l'augmentation ou la caractérisation des troubles du tonus musculaire : catatonie, rigidité « en tuyau de plomb », tableau pseudo-méningé ;
- des modifications des réflexes, du type de ceux rencontrés à la phase de précoma ;
- l'absence, en principe, de manifestation cardio-vasculaire qui s'oppose à d'éventuels troubles du rythme respiratoire.

4^o Sur le plan évolutif, on peut assister à des accidents aigus régressifs ou non, à des formes chroniques, mais surtout à des formes récidivantes chaque fois qu'entre en jeu le facteur étiologique déclenchant.

Ainsi se trouve individualisé le comas hépatique « vrai », que ce soit celui de l'ictère grave terminal ou celui de l'encéphalopathie porto-cave dans lequel l'intoxication ammoniacale a pu être objectivée de façon précise.

- C. **D'autres mécanismes pathogéniques**, en dehors de l'intoxication ammoniacale, sont responsables de comas chez le cirrhotique. Qualifiés de «**faux comas hépatiques**,» ils ont été étudiés par l'école parisienne (Caroli dans la thèse de Colonna en 1955, Cattani, Vesin, Pequignot, thèse de Daniel Helle en 1962).

Il s'agit essentiellement de *troubles de l'équilibre hydro-électrolytique et acidobasique* particulièrement fréquents dans les cirrhoses avec syndrome œdemato-ascitique.

On a individualisé :

a) *des comas avec hyponatrémie* qu'on observe après ponctions répétées d'ascite, anorexie prolongée, diarrhée, vomissements, traitements diurétiques (salidiurétiques, spiro lactones) et régime désodé abusif. Le tableau en est pauvre, peu bruyant, avec asthénie, adynamie, anorexie, léthargie calme. L'agitation y est rare. L'examen neurologique relève souvent la présence d'un signe de Babinski, de trémulations (mais le flapping tremor typique y est exceptionnel), de raideur avec parfois un syndrome pseudoméningé.

L'ensemble réalise un tableau proche de celui de l'exsiccose, qui peut aller dans les cas extrêmes jusqu'au collapsus cardiovasculaire.

Plus que la valeur absolue des taux électrolytiques, c'est leur variation brutale qui motive les modifications cliniques.

L'hyponatrémie est inférieure ou égale à 120 mEq., l'hypochlorémie plus constante, inférieure ou égale à 90 mEq. La R. A est aux alentours de 30 à 40 volumes. L'urée est parfois augmentée. L'hémoconcentration est fréquente.

Ce coma guérit théoriquement par l'apport convenable de sels.

b) *des comas avec une hypokaliémie* qui dépasse la tendance habituelle des cirrhoses dans ce domaine, et apparaît après diarrhée, dénutrition, traitements par les diurétiques sulfamidés ou mercuriels, par les perfusions importantes de sérum glucosé ; les ponctions d'ascite modifient peu la kaliémie quant à elles. La clinique comporte un coma flaccide avec hypotonie musculaire sans paralysies, areflexie tendineuse fréquemment associée à un Babinski, constipation, rétention urinaire. Sur le plan cardiovasculaire s'associent tachycardie et hypotension, collapsus même, avec signes électro-cardiographiques classiques affectant l'onde T et l'intervalle P R. L'urée est en principe élevée.

c) Très exceptionnellement des comas par hypocalcémie hyperkaliémie.

Enfin, l'hypoglycémie, l'acidose, l'intoxication par la méthionine, les dérivés indoliques, ont été invoqués. Ce sont des facteurs favorisants plus que des causes déclenchantes.

Car ces diverses encéphalopathies hépatiques, quel que soit leur mécanisme étiopathogénique, *reconnaissent le plus souvent des causes déclenchantes ou aggravantes*. Ce peuvent être une infection intercurrente, une hépatite d'innoculation, un cancer hépatique, une intervention chirurgicale, une agression médicamenteuse (barbituriques, opiacés), certains états : l'anémie (Stahl et Bockel), l'insuffisance cardiaque, notamment (schéma 1).

Les comas par troubles électrolytiques que nous venons d'étudier ne sont jamais cliniquement purs ; ils *apparaissent le plus souvent intriqués*.

Ils additionnent ainsi leurs effets aux perturbations neuro-psychiques qu'entraîne l'intoxication ammoniacale et il est *exceptionnel en pratique de pouvoir préciser le mécanisme physiopathologique exact d'un coma d'après la seule étude de l'étiologie et des symptômes*.

On conçoit ainsi l'utilité de tests biologiques électifs et fidèles pour pouvoir orienter la thérapeutique dans un sens pathogénique.

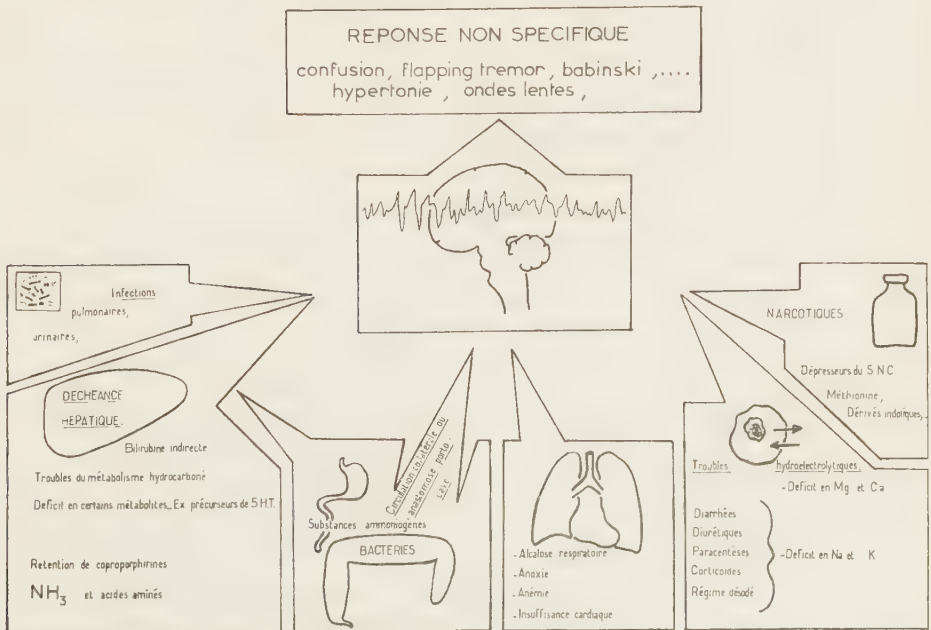
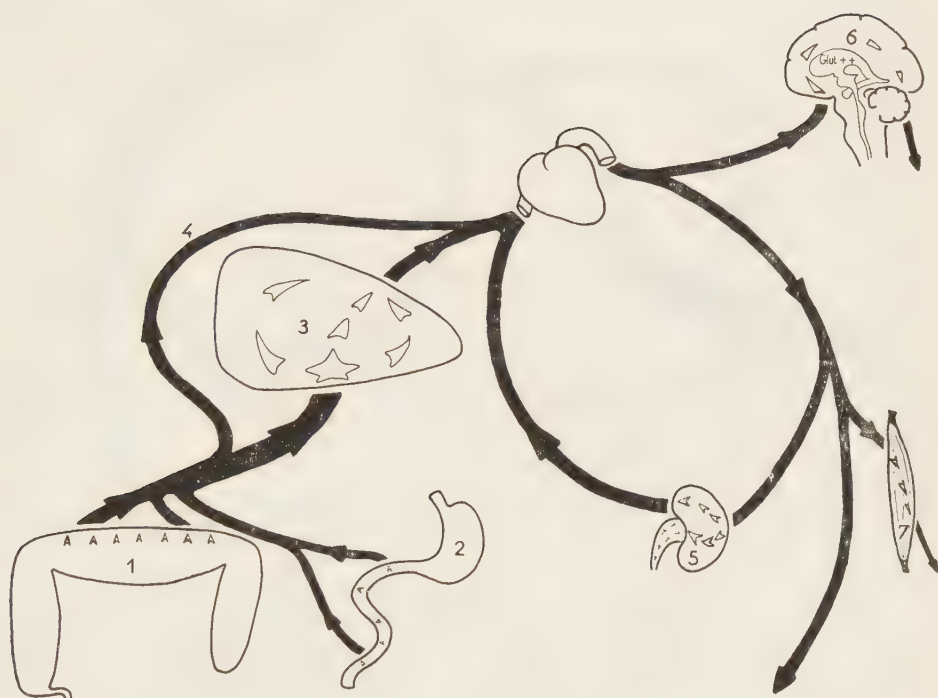


Schéma 1 — Les principaux facteurs de l'encéphalopathie hépatique.



2 - Le circuit sanguin de l'ammoniac. Intoxication ammoniacale « compensée ».

La menace d'intoxication ammoniacale due à :

- 1, 2 - l'ammoniogénèse accrue au niveau de l'intestin ;
- 3 - l'insuffisance hépato-cellulaire ;
- 4 - l'existence d'un shunt porto-cave déjà important ;

est contrecarée dans l'organisme par :

- 5 - la diminution relative de l'ammoniogénèse rénale, l'élimination urinaire de l'ammoniac ;
- 6, 7 - l'intervention des processus de détoxication cellulaire par glutamino-synthèse. La différence entre les ammoniémies veineuse et artérielle est marquée.



3 - Le circuit sanguin de l'ammoniac. Intoxication ammoniacale s'accompagnant « d'encephalopathie hépatique ».

- 1 - **Genèse ammoniacale accrue au niveau du colon** (prolifération microbienne, putréfaction, résorption d'un « boudin » hémorragique...)
- 2 - De même au niveau de l'estomac et du grêle (régime hyperprotidique, hémorragie digestive, ...)
- 3 - **Insuffisance cellulaire hépatique sévère** : défaut de catabolisme ammoniacal.
- 4 - **Shunt porto-cave important** : hypertension portale, anastomose porto-cave chirurgicale.
- 5 - **Diminution relative de l'ammoniogenèse rénale**, mais parfois également chute de l'élimination urinaire de l'ammoniac (baisse de la diurèse, intervention des diurétiques mercuriels).
- 6 - **Saturation des moyens de défense du cerveau contre l'hyperammoniémie** : glutaminorachie « plafond. » (50 - 60 mg / 100 ml.) Blocage du cycle de Krebs. Souffrance cérébrale aiguë.
- 7 - **Au niveau du muscle** et des autres parenchymes, souffrance cellulaire moindre tant que persiste un certain écart entre les ammoniémies artérielle et veineuse, témoin d'un pouvoir résiduel de fixation ammoniacale à leur niveau.

CHAPITRE DEUXIÈME

PLACE DE LA GLUTAMINE DANS LE CYCLE DE L'AMMONIAC

Il est indispensable, pour comprendre la valeur séméiologique du dosage de la glutamine dans le liquide céphalo-rachidien, de préciser d'abord la place de cet acide aminé dans le métabolisme général de l'ammoniac.

Nous essayerons de mettre en évidence le rôle préférentiel de transporteur d'ammoniac dévolu à la glutamine dans la circulation générale et les conditions particulières de sa fonction de fixation dans l'espace céphalo-rachidien.

1° L'origine de l'ammoniac.

L'ammoniac a deux origines, exogène et endogène.

a) *L'origine exogène est intestinale* ; l'ammoniémie portale est la plus élevée de l'organisme. C'est l'apport des sels ammoniacaux, et surtout l'influence des bactéries sur le catabolisme protéique qui intervient. Folin et Denis ont constaté chez le chien soumis à un gavage carné une ammoniémie 5 à 20 fois plus élevée dans les veines coliques que dans les veines du grêle ; il y a donc une ammoniogenèse maxima au niveau des zones de grande prolifération microbienne. D'ailleurs dans des conditions expérimentales identiques, ces mêmes auteurs ont constaté la chute de l'ammoniémie portale si l'on administrait de la néomycine à l'animal. Ainsi se conçoit clairement l'excès de l'anabolisme ammoniacal au cours des diarrhées de putréfaction (Dinzis et Hastings) ou lors de la résorption du « boudin » d'une hémorragie digestive.

Expérimentalement l'éviscération du tube digestif corrige l'hyperammoniémie de l'hépatectomie totale, ce qui rend compte de la prépondérance de la genèse ammoniacale au niveau de l'intestin (Tyor, Owen et Berry).

b) *L'origine endogène* est représentée par la désamination des acides aminés, principalement de la glutamine *au niveau du rein*

sous l'influence d'une glutaminase cellulaire. L'ammoniac ainsi formé est en partie éliminé dans l'urine : au niveau du tubul il contribue à l'économie en cations Na et K dont il permet la résorption (1). Le reste de l'ammoniac passe dans la veine rénale dont l'ammoniémie est le double de celle de l'artère homologue (Nash et Benedict, 1921.) Ce rejet par le rein d'ammoniac dans la circulation générale, qui diminue dans les états hyperammoniémiques, a été confirmé récemment par Polonovski et Boulanger après administration de sels d'ammoniac chez le chien.

Les autres cellules de l'organisme, celles du muscle, celles du cerveau (Will), participent peu à la genèse ammoniacale dans les conditions normales car les réactions de transamination prennent alors le pas sur celles de désamination.

2° La fixation de l'ammoniac et son élimination semblent s'effectuer selon deux voies principales :

a) La première **au niveau du foie**, représentée par le cycle uréopoiétique de Krebs et Henseleit (cf. schéma 2). Ainsi, par cathétérisme des veines sus-hépatiques, on relève un taux d'ammoniac inférieur à celui du sang veineux circulant (Sherlock). La formation de carbamyl phosphate en présence d'ATP permet l'entrée de l'ammoniac dans le cycle de l'urée par fixation de ce corps sur l'ornithine (action d'une ornithyl carbamyl transférase).

b) La seconde **à l'étage cellulaire**, représentée par le cycle de l'acide glutamique (Krebs, Weill-Malherbe - cf. schéma 3), par formation de glutamine en présence d'acide alpha-ceto glutarique sous l'influence réversible d'une glutamate déshydrogénase en présence de diphosphonucléotide ; une nouvelle molécule d'ammoniac se combine à l'acide glutamique en présence d'ATP sous l'action catalytique de la glutamino-synthétase et du magnésium pour aboutir à la glutamine, l'une des formes de transport de l'ammoniac dans le sang.

Cette fixation cellulaire de l'ammoniac joue notamment dans les suites de l'hépatectomie totale où il apparaît que l'hyperammoniémie engendrée est encore contrôlée. Il en est probablement de même dans les premières minutes d'une épreuve d'hyperammoniémie provoquée (François, Brette et Mlle Cille). La différence de teneur en ammoniac entre le sang veineux périphérique et le sang artériel (spécialement entre jugulaire et carotide) traduit le catabolisme ammoniacal extra-hépatique. En cas d'hyperammoniémie ce catabolisme augmente (Tyor, Owen et Berry).

(1) Certains auteurs ont fait remarquer la possibilité d'une diminution de l'excrétion rénale de l'ammoniac par un traitement salidiurétique, dans la mesure même où celui-ci diminue la réabsorption de Na. (LABADIE)

3° Répartition de l'ammoniac dans l'organisme.

L'ammoniac se répartit de manière différente dans le milieu extra-cellulaire et la cellule.

a) *Dans le sang circulant*, la présence d'ammoniac à l'état normal reste débattue. Elle est affirmée par Seligson, niée par Conway et Cooke qui estiment que l'ammoniac se forme *in vitro* dans les instants qui suivent le prélèvement par une série de réactions : selon Mac Dermott il y aurait successivement hydrolyse de l'adénosine puis de l'acide adénylpyrophosphorique, enfin de l'acide adénylique.

En réalité, dans le sang, ammoniac et ammonium seraient en présence, liés par la réaction d'équilibre :



l'augmentation du pH s'accompagnant d'un déplacement de l'équilibre vers la gauche.

Quoi qu'il en soit, l'ammoniac peut être actuellement dues par les méthodes de microdiffusion de Conway ou les techniques qui en dérivent (thèse de Bizolon, Lyon, 1959).

Les taux normaux varient selon les auteurs, ils se sont régulièrement abaissés avec le perfectionnement des techniques. Le taux de base actuel se situe autour de 20 à 40 γ /100 ml.

Il est classique de souligner la difficulté de ce dosage, la nécessité d'un personnel qui y soit entraîné et d'un examen extemporané.

Expérimentalement l'injection d'ammoniac chez l'animal, en quantité suffisante pour atteindre un taux de 7 à 8 mg/100 ml peut entraîner la mort de l'animal. De tels taux ne sont jamais observés en clinique humaine et la toxicité de l'ammoniac — étudiée dès 1921 dans la thèse de Moissonnier — semble dépendre moins étroitement de l'ammoniémie que de la concentration ammoniacale intracellulaire.

b) *L'ammoniac dans la cellule.*

- *Action directe* : La pénétration cellulaire se fait sous la forme non ionisée, et nous avons vu précédemment l'influence du pH sanguin. Sur le plan de la toxicité, la concentration létale cellulaire est constante, alors que la dose létale et les concentrations sanguines sont variables (Warren, 1958).
- *Action indirecte* : Bessmann et Bessmann, en 1955, en ont exposé le mécanisme. Celui-ci apparaît lorsque l'on situe le

cycle de l'ammoniac par rapport au cycle de Krebs, plaque tournante du métabolisme cellulaire.

L'excès d'ammoniac entraîne un épuisement en acide alpha-cétoglutarique et un blocage du cycle de Krebs, ce qui rend compte de deux faits expérimentaux :

— la diminution de la consommation cérébrale en oxygène au cours de l'intoxication ammoniacale (Fazekas), diminution qui se rencontre d'ailleurs dans toutes les encéphalopathies métaboliques ;

— l'augmentation de l'acide pyruvique et de l'acide lactique dans le sang et le liquide céphalo-rachidien au cours de l'encéphalopathie porto-cave (Seligson, Amatuzio).

Benhamou et collaborateurs font remarquer, à ce propos, que, pour compenser le déficit cellulaire en acide alpha-céto-glutarique, il y a pénétration d'autres acides aminés dans les cellules de l'organisme, mais non dans la cellule nerveuse qui leur est imperméable. Par ailleurs, au sein de cette cellule, il ne peut y avoir ni réaction de carboxylation de l'acide pyruvique car le système enzymatique responsable en est absent, ni désamination de l'acide aspartique pour former l'acide oxalo-acétique puisque les acides aminés y pénètrent mal.

Signalons un point curieux : la formation éventuelle en présence de vitamine B₆, à partir de l'acide glutamique, d'acide gamma-amino-butyrique, formation s'observant exclusivement dans la substance grise des mammifères et aboutissant à une action inhibitrice sur le système nerveux selon un mécanisme ignoré (Perrault).

Tel se présente le cycle de l'ammoniac dans l'organisme, la glutamine semble jouer un rôle privilégié à diverses étapes du métabolisme ammoniacal.

4^o La glutamine.

A. Dans le sang, elle est apparue comme une forme de transport de l'ammoniac. Son dosage sanguin dans les comas hépatiques d'origine ammoniacale est théoriquement intéressant, mais techniquement difficile à réaliser.

Walshe pour sa part a utilisé une technique chromatographique, d'autres auteurs se sont employés à mettre au point des techniques de dosage direct.

Mais dans la pratique clinique les difficultés techniques, le manque de spécificité de ce dosage joints à la présence dans le sang d'ammoniac libre et de nombreux autres acides aminés susceptibles d'intervenir dans le transport de l'ammoniac, expliquent sans doute que bien des auteurs, Seegmiller lui-même, aient abandonné ce dosage.

De Maio et Maddedu avec la technique de Boulanger et Osteux ont, au cours d'épreuves de charge expérimentales, avec la glutamine, constaté que le taux de la glutaminorachie est sensiblement égal à celui de la glutaminémie ; ce qui met en évidence la rapide diffusion de la glutamine à travers la barrière hémoméningée et l'oppose à l'acide glutamique qui ne la franchirait que difficilement (pour un taux sanguin supérieur à 30 fois le taux physiologique, d'après de Maio qui observe qu'une perfusion d'acide glutamique n'élève pas le taux de la glutaminorachie).

B. Or les conditions sont tout à fait différentes dans le **liquide céphalo-rachidien**. En effet, s'il y existe d'autres acides aminés, leur quantité est négligeable par rapport à la glutamine dont la prédominance à ce niveau a été clairement démontrée par les études chromatographiques de Walshe, les travaux de Gilon, de Whitehead et Whitaker.

Cette glutamine fixerait la totalité de l'ammoniac du liquide céphalo-rachidien, sauf dans les cas exceptionnels où l'excès d'ammoniac est tel qu'il dépasse les possibilités de fixation de l'acide glutamique.

On a mis au point une technique chimique qui permettra de doser en même temps la glutamine et l'ammoniac éventuellement en excès.

Les variations du taux de la glutaminorachie semblent intimement liées au métabolisme de la cellule nerveuse. On a noté son augmentation au cours des comas hépatiques (Gilon, Brands-taetter), sa fréquente diminution dans certaines affections neurologiques graves (méningites, épilepsie, schizophrénies, mais cette variation est ici sans valeur diagnostique (Munkvad).

Urba, travaillant sur des cerveaux de rats auxquels on faisait accomplir un travail physique, observe des variations opposées des taux de la glutamine libre et de l'azote amidique des protéines cérébrales au cours des périodes d'activité ou de repos.

Tandis que l'acide glutamique bloquerait l'ammoniac toxique en formant la glutamine, il semble donc que celle-ci constituerait le noyau initial d'où partirait la resynthèse des protéines cérébrales pendant la phase de repos ; acide glutamique et glutamine uniraient ainsi les processus ana et cataboliques (Cedrangolo).

On conçoit ainsi le très grand intérêt théorique de la connaissance de cette glutaminorachie comme reflet fidèle de l'intoxication ammoniacale des centres nerveux.

Nous essayerons d'apprécier dans quelle mesure les observations cliniques qui nous ont été confiées confirment cette hypothèse, dans quelle mesure également l'étude de la glutaminorachie peut contribuer à la connaissance du mécanisme physiopathologique du coma hépatique — et, par là même, à l'orientation de sa thérapeutique.

DEUXIÈME PARTIE

LES TECHNIQUES DE DOSAGE DE LA GLUTAMINE

1^o Principe général.

Toutes les méthodes proposées pour le dosage de la glutamine reposent sur le principe suivant :

- dans un premier temps, hydrolyse de la glutamine conduisant à la formation d'acide glutamique et d'ammoniac ;
- dans un second temps, dosage de l'ammoniac ainsi libéré.

2^o Méthodes proposées pour le dosage de la glutamine.

Nous ne donnerons ici qu'un bref aperçu des différents procédés d'évaluation de la glutamine tant dans le sang que dans le LCR. Ces procédés diffèrent soit par le mode d'hydrolyse, soit par la technique de dosage de l'ammoniac libéré.

a) Hydrolyse de la glutamine. — Différents agents d'hydrolyse sont utilisables.

Hydrolyse acide.

Whitehead emploie SO_4H_2 à 10 % durant dix minutes au bain-marie bouillant ;

Brandstaetter fait suivre cette hydrolyse d'un déplacement par le carbonate dipotassique.

Hydrolyse alcaline.

Après défécation trichloracétique du sang, Delorme réalise une microdiffusion de vingt-quatre heures à la température ordinaire en utilisant un mélange de potasse à 25 % et de borate de sodium en solution saturée.

Hydrolyse enzymatique.

Seegmiller utilise la glutaminase de *Clostridium Welchii*, il met incuber le plasma trente minutes à 38° en présence de la suspension de germes, puis il déplace l'ammoniac par le carbonate dipotassique.

b) Dosage de l'ammoniac libéré. — On peut opérer soit par volumétrie, soit par colorimétrie.

Volumétrie. — On dose l'alcalinité libérée par l'ammoniac, par ClH N/150 pour Bandstaetter et par ClH N/200 pour Delorme en présence d'indicateur de Tashiro.

Colorimétrie. — L'ammoniac libéré peut être dosé plus simplement colorimétriquement avec le réactif de Nessler : c'est le procédé utilisé par Whitehead et Seegmiller.

3^o Technique adoptée au cours de ce travail.

Elle dérive de la technique proposée par Whitehead et Whittaker.

a) Considérations théoriques. — La glutamine est complètement hydrolysée en acide glutamique et ammoniac au bain-marie bouillant en présence d'un acide dilué. Seule l'urée est susceptible de produire de l'ammoniac dans ces conditions. Les acides aminés, les protéines et la glucosamine contenus dans le LCR même en concentration relativement élevée ne sont pas hydrolysés. Ceci explique la nécessité de pratiquer un dosage d'urée sur le LCR et l'emploi d'un coefficient de correction tenant compte de ce taux d'urée.

A l'occasion des rappels physiologiques nous avons vu qu'au cours de certaines atteintes hépatiques il pouvait exister de l'ammoniac libre dans le LCR, d'où la nécessité d'un dosage témoin sur un échantillon de LCR non soumis à l'hydrolyse qui donne le taux d'ammoniac préexistant.

b) Réactifs. — Tous les réactifs sont préparés en utilisant de l'eau bidistillée.

- SO_4H_2 à 10 % (volume/volume) ;
- NaOH à 10 % (poids/volume) ;
- réactif de Nessler parfaitement clair : à centrifuger éventuellement avant usage ;
- solution étalon de glutamine à 25 mg/100 ml.

c) Matériel. — Il est capital pour la bonne réussite de cet examen d'utiliser une verrerie parfaitement propre et rincée à l'eau bidistillée.

La cuve de l'électrophotomètre de Meunier est lavée d'abord au mélange sulfochromique puis rincée abondamment à l'eau bidistillée.

d) Mode opératoire. — Prélèvement. — **Cette analyse exige au moins 2 ml de LCR.** Le dosage doit être réalisé le plus rapidement possible après centrifugation du liquide ; cependant l'échantillon peut se conserver plusieurs heures à + 4° C sans modification notable du résultat.

— Etalonnage. — On étalonne l'électrophotomètre en partant d'une solution mère de glutamine à 25 mg/100 ml. Les différentes dilutions seront traitées comme le LCR. Il est totalement inutile de vérifier l'étalonnage à chaque dosage. On se contentera de le recommencer lors de l'utilisation d'un nouveau réactif de Nessler.

Dosage proprement dit.

1. Détermination du taux d'urée par la méthode à l'uréase.

Correction à apporter : urée exprimée en $\text{mg}/100 \text{ ml} \times 5/100$
= « glutamine exprimée en mg . pour 100 ml ».

A la rigueur, on peut se contenter du résultat de l'urémie, les taux d'urée dans le sang et dans le LCR étant très sensiblement parallèles.

2. Dosage de la glutaminorachie :

Hydrolyse. — On utilise le LCR pur ou dilué au demi si on suspecte un coma hépatique.

— Tube réaction R : LCR pur ou dilué au $1/2$: 1 ml ;

SO_4H_2 à 10% : $0,2 \text{ ml}$.

— Témoin d'eau T : eau bidistillée : 1 ml ;

SO_4H_2 à 10% : $0,2 \text{ ml}$.

Les deux tubes sont portés au bain-marie bouillant dix minutes. Puis on refroidit les tubes sous l'eau froide.

On pratique alors un témoin P de LCR qui représente l'ammoniac existant avant l'hydrolyse.

LCR dilué au $1/2$: 1 ml ;

SO_4H_2 à 10% : $0,2 \text{ ml}$.

Dosage : aux trois tubes T, R et P on ajoute :

Na OH à 10% : $0,3 \text{ ml}$;

eau bidistillée : $5,5 \text{ ml}$;

réactif de Nessler centrifugé : 2 ml .

Les mesures photométriques ont été effectuées au moyen d'un électrophotomètre de Meunier, écran bleu, diaphragme 5-5.

Soient A, X et B les chiffres du tambour obtenus respectivement pour les tubes T, R et P.

Calculs.

1. Si le LCR a été utilisé pur à l'hydrolyse (tube R) on a : $(X - A) - 2 (B - A)$ divisions.

On se reporte à la courbe d'étalonnage qui indique le taux de glutamine en $\text{mg}/100 \text{ ml}$.

De ce chiffre on soustrait la correction donnée par le taux d'urée.

2. Si le LCR a été dilué au demi (tube R) on a :
 $(X - A) - (B - A)$ divisions.

On se rapporte à la courbe d'étalonnage et on multiplie le résultat par 2. De ce chiffre on soustrait la correction donnée par le taux d'urée.

e) Discussion. — Causes d'erreur. — Cette méthode d'exécution simple ne demande aucune précaution particulière si ce n'est l'utilisation d'une verrerie d'une propreté rigoureuse : tubes, pipettes, cuve du photomètre.

Certains LCR présentant une hyperalbuminorachie ont tendance à précipiter assez rapidement avec le réactif de Nessler et ceci plus spécialement pour le tube témoin non soumis à l'hydrolyse, aussi a-t-on essayé d'introduire une solution de gomme aragique pour pallier ce défaut mais celle-ci n'apporte aucune amélioration — de plus, la solution de gomme se conserve très mal. La difficulté a été tournée en utilisant systématiquement pour le tube témoin un LCR dilué au demi dans l'eau bidistillée.

— Inconvénients. — Un seul reproche peut être fait à cette technique : la nécessité de déterminer le taux d'urée dans le LCR, ce qui peut augmenter légèrement la durée de l'analyse. On sait, et cela a toujours été vérifié, qu'à quelques centigrammes près, l'urée du LCR atteint un taux très voisin de celui de l'urée sanguine ; on peut donc, à la rigueur, se contenter du taux de l'urémie pour apporter la correction voulue.

— Avantages. — La pratique fréquente de cette analyse nous a permis d'apprécier les nombreux avantages présentés par une telle technique. Il faut d'abord noter le délai très bref d'exécution : quarante minutes, compte tenu du temps consacré au dosage de l'urée.

Toutes les manipulations sont d'une simplicité extrême, n'exigeant ni matériel, ni « tour de main » particuliers. De plus, les résultats sont très reproductibles permettant éventuellement, l'interchangeabilité des manipulateurs. Cette méthode présente une sensibilité très satisfaisante (voisine de 1/100).

Enfin, il faut noter la spécificité de la méthode : on sait que l'ammoniac dosé en fin de réaction ne provient exclusivement que de la glutamine et de l'urée.

4^o Conclusions.

Au terme de cette étude, un parallèle s'impose entre la détermination de la glutaminorachie et celle de l'ammoniémie.

En effet, un certain nombre d'incertitudes et de causes d'erreur entachent la détermination de l'ammoniémie. On a couramment l'habitude de doser l'ammoniaque veineux alors que seul l'ammoniaque artériel est intéressant car c'est celui qui parvient au tissu cérébral (Jaquez-Jeltsch). Il faut s'assurer que l'anticoagulant utilisé ne contient pas de traces d'ammoniaque (Conn). Le dosage doit être réalisé le plus rapidement possible, en principe dans la minute qui suit le prélèvement et ceci pose souvent de sérieux problèmes.

Un certain nombre de facteurs physiques peuvent intervenir sur le dosage de l'ammoniac : le temps de diffusion (Jaquez), la température du laboratoire, le volume réactionnel, le mode et la durée d'agitation (Bizollon). On comprend donc que les chiffres normaux varient avec chaque technique. Pour pouvoir interpréter valablement un résultat d'ammoniémie, il faut connaître le mode de prélèvement, le mode et la durée de conservation du sang (Conway), la méthode employée et les chiffres normaux dans les conditions de travail.

Il découle de ces raisons techniques et de notre expérience clinique que cet examen :

- 1° allie la simplicité, la reproductibilité, la spécificité ;
- 2° peut être aisément réalisé par tout laboratoire dont l'équipement ne permet pas le dosage de l'ammoniémie, lui offrant ainsi la possibilité de mettre à la disposition du médecin un test biologique précis de l'intoxication ammoniacale ;
- 3° constitue, mieux que l'ammoniémie, l'« examen d'urgence » que peuvent réclamer certains cas.

On peut faire une seule objection à cette méthode très séduisante : la nécessité de pratiquer une ponction lombaire. Pour pallier cet inconvénient, Seegmiller — nous l'avons vu — avait mis, au point une méthode de détermination du taux de la glutamine dans le sang : l'intérêt sur le plan clinique d'une telle méthode est actuellement très discuté ; Seegmiller l'a pour sa part abandonnée.

TROISIÈME PARTIE

TABLEAUX DES OBSERVATIONS TAUX DES SUJETS TÉMOINS

- 1^o — Nous consignons dans les tableaux suivants les résultats de 68 dosages de la glutaminorachie effectués chez 38 malades cirrhotiques (2 autres observations, dont il sera question au cours de notre exposé, ont été également jointes).

N°	NOM	Age	Forme clinique	Foie	Rate Varices	Ascite	Ictère	Hemor- ragies	Prothrom- bine	Tests de Floccu- lation	Sérine/ Globul	Muco- protéines	Ionogramme
1	Imb...	40 H	Cirrhose éthylique atrophique ictère viral intercurrent	0	0	+	++	0	47 %	+	0,85	12	K = 2,75 mEq
									50 %	++	0,61		K = 3,60 mEq
													K = 3 mEq
			Poussée ictéro-ascitique Hémorragie digestive	0		++	++						
2	Per...	65 H	Sclérose hépatique éthylique vraisemblablement atrophique, révélée par une poussée ictéro-ascitique 3 ^e récursive ascitique Anémie par hernie hiatale 2 500 000 G.R. Petit diabète gras (régime seul)	0	0	+		+	20 %	-	0,6	29	Norma
3	Vic...	62 H	Sclérose hépatique éthylique atrophique ascitique. Anémie 2 500 000 VG = 1,12	0		+++	+	0	40 %	++	0,5	34	
4	Ant...	66 H	Sclérose hépatique éthylique atrophique ascitique.	0	0	+	0	0	62 %	-	0,7	30	Id iono et RA normaux
													Normal
													Normal
5	Sat...	57 F	Sclérose hépatique éthylique à f. œdémato-ascitique, traitement salinurétique depuis novembre 1961	0	+	++	+	+++ varices	31 %	++	0,5	38 23	Anémie sévère Hém. 21 % le reste normal
6	Gaut...	71 F	Sclérose hépatique éthylique atrophique ascitique	0	?	++	0	0	56 %		0,4	70 Ascite 24	Normal
7	Riv...	57 H	Sclérose hépatique atrophique ascitique avec défaillance cardiaque		?	++	++	0	36 %	++	0,55	40	?
8	Bim...	59 H	Sclérose hépatique éthylique hypertrophique ascitique	+++	0	++	0	0	55 %	+	0,97	70	K = 5,2 mEq RA = 40 vol. le reste normal
9	F...	48 H	Sclérose hépatique éthylique atrophique ascitique	?	?	+++	0	+	58 %	++	0,50	40	
10	Kat...	40 H	Sclérose hépatique éthylique atrophique ascitique + dia- bète sucré	0		++	+		59 %	++	0,56	24	RA = 43 vol. K = 4,70 mEq Na = 133 mEq
11	Don...	66 H	Sclérose hépatique éthylique poussée ictéro-ascitique ter- minale	0		++	++		70 %	+	0,5	49	RA = 56 vol. K = 2,50 mEq RA = 62 vol. K = 3,60 mEq

Glutamine (g/100 ml)	Urée (g/l)	Hyper- sominie	Rigi- dité	Coma	Troubles intellectuels et du caractère	Babinski	Flapping Trémor	Autres signes neurologiques	Circonstances	Traitement	Evolution
48	0,20	++	0	2	- + + - Agité	0 0	++ -	Agitation Paral. déglut. 0	Traitement salidiurétique de 3 jours. Appa- rition d'une anémie à 3 M (VG = 1) Hémorragie ?? Chlorothiazide	Cortancyl 30 Rocmaline Lavement Régime	Retour état de con- science normal. Flap- ping Trémor : dernier signe en date Amélio- ration biologique beaucoup plus lente Poussée oedémateuse peu après la guérison
49 35,1 25 16,5 42,2	0,29 0,29 0,20 0,73 0,20	++ ++ 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	++ - 0 0 0	0 0 0 0 0	Fin de traitement sali- diurétique pour pous- sée d'ascite Benzthiazide	Rocmaline perfusion id	Reprise rapide de conscience sous perfu- sion, puis coma 30 mn après la fin Reprise intermittente de conscience sous perfusion décès
42,25	0,11	+	0	3	3 → 2 variable 1	0	+	Tb sphinctér 0	Poussée de décompen- sation	id	
52	0,22	++	++	3		DC	++	0			
32,9 37,3	0,78 0,37	- ++	0 0	0 2	0 ++ calme désorienté confus	0 0	++ -	0 Paral déglut Incontinence sphinctérien	Fin de trait. diurétique hémor. occultes Chlo- rathiazide 150 mg. 4 j. diurèse 5 L. inter- rompu 4 jours avant	perfusion de Rocmaline	Les signes biologiques ont précédé de 24 h. les signes cliniques. Disparition de tout signe clinique d'encé- phalopathie en 5 j. De tels épisodes se sont répétés pendant 4 mois au total Décès un mois après celui-ci
11,65	0,95	0	0	0	0	0	0	0	Début traitement par Aldactone + cortisone Paracentèse 4 litres	0	Décès le lendemain.
35,6	0,95	++	-	1	0	0	+	0	Incontinence sphinctérienne paralysie deux premiers temps dégluti Succing refl	Rocmaline 3 l Lavements Régime aprotidique	Amélioration de l'état. de conscience le ma- tinde dégluti, répond aux questions Un flapping tremor caracté- ristique apparaît Aggravation du coma Décès 48 h plus tard pas d'ictère ni d'hé- morragie
32,75	0,33	++	+	2	Répond en retard par monosyllabes	DC	++	+	Début du traitement par Aldactone		
22,75	0,33	0	0	3		DC		Id		id	
16	0,32	++	0	0	confuse	0	0	0	Hémorragie digestive (varice œsophag.) en fin de traitement par Aldactone + salidiur Perfusion de 1500 ml sang. Δ cortis. 20 mg Aldactone 600 mg, 3 j Baisse poids 8 kg en un mois	Sang. Cortancyl Rocmaline	Disparition progressive de la somnolence Etat sat s'aisant 4 mois plus tard
19,85	0,43	++	0	1	confuse	0	0 ?	0	Fin de trait. diurét Pas d'hémor Pas de perfusion de plasma (3193 Roussel 300mg)	Perfusion de Rocmaline	Reveil temporaire sous perfusion, puis rechute du coma Décès le 6 février
29	0,65	++	?	0	?	0	0 ?	0	Anasarque traite par Δ cortisone 30 mg + Chlorothiazide 150mg puis cortisone 30 mg + Aldactone 600 mg 9 jours	Perfusion de Rocmaline 3 jours	Atténuation transitoire du coma à la fin de chaque perfusion, puis rechute Décès 8 jours après le premier so- lage
25,8 42,1	0,65 0,46	++	?	2 1	Désorienté ne reconnaît pas sa famille	0 C	?	0	Fin de trait. diurét. par Δ cortisone 30 mg + 3193 Roussel 200mg 3 perfusions protéoly- sant en 15 jours Baisse poids 2 kg 500	3 flacons Rocmaline	Apparition 2 j. avant d'une hyperkaliémie à 7,4 mEq, rapidement corrigée par glucos- hypertonique + insu- line Décès le lendemain
34,75	0,25	++	0	3		0	0	0	Grande hématomèse la veille, à la fin d'un traitement diurétique (Aldactone)	0	Décès peu après l'examen
41,35	0,45	++	0	1	1	0	0	0	Fin trait Aldactone 600 mg x 8 jours Ponction ascite 8 l 2 jours avant Hématémèse grave	0	Décès dans l'heure qui a suivi la ponction lombaire, 4 h après l'extériorisation de l'hématémèse
28,5	1,23	++	0	1	confus euphorique	0	+	0	A l'entrée le 4-2 : hématomèse de sang noir qui avait probablement com- mencé plus tôt	Cortancyl 30 mg Chlorothiazide 200 mg (48 h) Rocmaline 3 fl (4 jours)	A la fin de la perfu- sion, pendant 2 h., état de conscience sensibi- lement normal ; le soir désorienté dans le temps et dans l'espace, agité, confus Décès le 4 février
15	1,24	0	0	3	agité désorienté	0	+	grasping + succing +			

N°	NOM	Age	Forme clinique	Foie	Rate Varices	Ascite	Ictère	Hémor- ragies	Prothrom- bine	Tests de Floccu- lation	Sérine/ Globul	Muco- protéines	Ionogramme
12	Bou...	52 H	Sclérose hépatique éthylique hypertrophique anasclitique.	+	0	0	+	+	50 %	+	0,7		
13	Diet...	64 H	Sclérose hépatique éthylique atrophique ascitique en état d'anasarque	0	0	+	0		50 %	+	0,5	28	Na = 116 mEq K = 5,85 mEq RA = 48 vol.
14	Guy...	65 H	Sclérose hépatique éthylique atrophique, avec ascite lac- tescente. Diabète fruste	0	+	+	+		56 %	+	0,78	12 Ascite	Normal Na = 132 mEq K = 6,25 mEq RA = 41 vol. Na = 130 mEq K = 5 mEq
15	Col...	67 H	Sclérose hépatique éthylique hypertrophique ascitique d'évolution sévère	+	0	+	+	0	64 %	+	0,88	52 ascite	Na = 130 mEq K = 3,15 mEq Id
16	Tho...	56 H	Sclérose hépatique éthylique ascitique en décompensation Gastrectomie pour ulcère	0	?	+		0	40 %	+	0,6	46	Na = 130 mEq K = 3,60 mEq Le reste normal
17	Sch...	31 H	Hépatite virale à évolution cirrhog. chez un agammaglo- bulinémique	+	+	+	+	0	47 %	+	2,11		
18	Pasc...	40 H	Sclérose hépatique éthylique hypertrophique anasclitique. Maladie de Korsakoff. Diabète sucré	+	0	0	+	0	47 %	+	1		normal
19	Ger...	59 H	Hémorragie digestive par gastrite éthylique, favorisée par l'aspirine	+	0	0	0	+	74 %	0	2,2		Urée = 19 Hém. = 28 %
20	Duf...	57 H	Anastomose porto-cave pour syndrome de Banti Sclérose hépatique. Grande insuffisance respiratoire par emphysème bulleux	+	œdem	0	0		58 %	+	0,8		Normal
21	And...	53 H	Sclérose hépatique hypertro- phique anasclitique + retre- sissement pulmonaire	+	+	0	0	+	70 %	+	0,9		Normal, sauf urée Id
22	Bur...	52 H	Sclérose hépatique hypertro- phique anasclitique. Pousée scléro-hémorragique.	+	0	0	+	+	50 %	+	0,6		Normal
23	Arb...	33 H	Ictère rétionnel prolongé ? ou ictère prolongé par hépa- tite cholestastique	+	0	0	+	0	70 %	+	0,5	230	Normal
24	And...	62 H	Hépatite scléreuse éthylique atrophique ascitique Rétention urinaire par adé- nome prostatique	0		+	0	0	64 %	+	0,8		Normal
25	Brez...	57 H	Sclérose hépatique éthylique atrophique. Moelena proba- blement en rapport avec un ulcus géant de la petite cour- bure	0	0	0	+	+	42 %	+			
26	Ser...	41 H	Sclérose hépatique éthylique en poussée ictéro-œdémato- ascitique d'évolution sévère	+	+	+	+	0	33 %	+	0,80		Na = 125 mEq K = 6,60 mEq
27	Laur...	47 H	Sclérose hépatique éthylique en poussée ictéro-œdémato- ascitique terminale	?	?	+	+	0	39 %	+	0,86		Hém. = 24 % Na = 121 mEq K = 4,05 mEq

Protéine /100 ml	Urée g/l	Hyper- sommie	Rigi- dité	Coma	Troubles intellectuels et du caractère	Babinski	Flapping Tremor	Autres signes neurologiques	Circonstances	Traitement	Evolution
14,1	0,14	0	0	0	0	0	0	0	Décompensation ictéro-hémorragique, sans signe neurologique. Epistaxis très abondant		Favorable
14,5	0,20	++	0		Torpeur, obnubilé	?	0	0	Fin de traitement par Aldactone + Δ cortisone	Rocmaline	Décès peu de temps après
16,3	0,29	++	0		Torpeur, désorienté	++	0	épisodes d'agitation	Décompensation avec épistaxis et subictère	Rocmaline	Amélioration des troubles de la conscience, disparition en 3 jours du flapping tremor.
19	1,03	++	0		bouffées délirantes	0	0	0	Fin traitement Aldactone	Sérum salé + glucosé hyper-tonique	Arrêt des hémorragies. Régression très relative des troubles. Signes cliniques de déshydratation malgré les perfusions
17	1,26	++	0		coma	0	0	0	Tb. électrolytiques		Grande hématomèse, décès le lendemain.
16	0,40	+	0		Torpeur asthénie	0	0		Hémorragie digestive	Sang	Amélioration rapide.
16	1,20	++	0		viscosité	+	0	0	Traitement salidiurétique, déshydratation. Fin de traitement par Aldactone + salidiurétique.		Sévère.
15	0,35	+	0			0	0	0	Fin traitement salidiurétique par 3193 Roussel + Chlorothiazide 2 jours, perte poids 5 kg en 10 j.		Décès 5 jours plus tard, après ponction d'ascite, après aggravation de la somnolence en de l'asthénie.
18,5	0,62	++	0		Torpeur	0	0	tempér. 39°	Poussée de décompensation type ictéro-ascitique	Rocmaline Δ cortisone	Amélioration en 5 j.
14,2	0,20	0	0	0	Désorient. Troubles de mémoire confus, euphor.	0	0	0			Amnésie des faits récents. Korsakoff.
11,1	1,06	0	0	0	0	0	0	Crise comitiale par anémie aigue		Antianémique	Favorable. A aucun moment n'est apparu de signe de coma hépatique
10,05	0,23	++	0	0	somnol. asthénie	0	0	0			
17	0,87	++	+	pré	Torpeur viscosité cérébr. bouffées délir.	0	+	0	Hémorragie digestive (varices œsophag.)	Rocmaline Neomycine Lavement	Au 4 ^e jour, conscience tout à fait normale reconnaît sa famille. Va bien. Sort 2 mois après
14,4	0,80	0	0	0	0	0	0	0			
19	0,30	0	0	0	0	0	0	0	Epistaxis depuis 48 h	Coagulants	Aucun signe de coma hépatique. Guérison de la poussée hémorragique
13	0,22	0	0	0	0	0	0	0			Poussée d'insuffisance hépatique sans signe neurologique
17,4	0,28	0	0	0	0	0	0	0	Traitement diurétique 3193 Roussel		Cirrhose sévère sans manifestation neurologique
15,5	0,62			2		+	0	Troubles sphinctériens. Cheyne Stokes Hyperthermie.	Moelena et rectorragies	Transfusions Vit. K - Néomycine Glutamate d'arginine	Aggravation du syndrome hémorragique et du coma Décès en collapsus
14	1,50	++	0	0	Excitation ou obnubilation	0	0		Traitement diurétique sans effet sur le syndrome œdémato-ascitique	R 3193 (600 mg) Benzthiazide (400 mg) - Cortancyl (30mg) Glutamate d'arginine	Amélioration transitoire de l'état de conscience en fin de perfusions Décès par collapsus
15,5	0,10 2,10				Torpeur			Abolition des réflexes tendineux.	Anémie Troubles hydroélectrolytiques	K1, B186, Extraits de foie. R 3193 pendant 48 h. - Glutamate d'arginine et Rocmaline	Aggravation de la torpeur sous s. neuro - en foyer Exitus au bout de 10 j

N°	NOM	Age	Forme clinique	Foie	Rate Varices	Ascite	Ictère	Hemor- ragies	Prothrom- bine	Tests de Floccu- lation	Serum/ Globul.	Muco- protéines	Ionogramme	Dat
28	Gou...	66 H	Sclérose hépatique éthylique Infection urinaire	0	0	0	0	0	66 %	+	0,87			28/11 25/11
29	Ley...	56 H	Hématémèse au cours d'une sclérose hépatique éthylique atrophique	0	0	-	-	...	40 %	...	0,96	38	Hem = 24 % Na = 150 mEq K = 3,05 mEq	2/11
30	Car...	77 F	Sclérose hépatique atrophique éthylique avec syndrome d'a- nasarque. Petit diabète sucré	?	0	+	0	0	54 %	+	0,53	52	Na = 127 mEq K = 3,70 mEq Na = 133 mEq K = 4,5 mEq Hem = 32 % Na = 150 mEq K = 4,60 mEq	12/11 13/11 16/11 20/11
31	Chair...	58 F	1 ^{er} séj. : Sclérose hépatique hypertrophique anasctique éthylique. Infection urinaire 2 ^{ème} séj. : Hémorragie diges- tive favorisée par les cor- ticoides	+	0	0	0	0	3 % 79 % 80 000 plaquettes	+	1,17 1,04		Hem = 20 % Na = 146 mEq K = 3,25 mEq	25/11 8/12
32	Pey...	33 F	1 ^{er} séj. : Hépatite infectieuse chronique d'évolution cir- rhogène. 2 ^{ème} séj. : Splénectomie ; pous- sée ictéro-ascitique dans les suites opératoires.	-	...	+	-	-	40 % thrombopénie	...	0,80	24 ascite = 8	Na = 139 mEq K = 4,10 mEq Na = 144 mEq K = 3,20 mEq	9/11 27/11 15/12
33	Duc...	57 F	Cirrhose hépatique, éthylique, hypertrophique, anasctique en poussée ictérique	+	+	0 œdème M.	-	0	70 %	+	0,97	74		31/11
34	Chau...	64 H	Poussée ictérique de décom- pensation d'une stéatose hé- patique éthylique hypertro- phique anasctique	+	0	0	+		61 %	...	0,60			12/11 16/11 22/11 5/12 17/12
35	Lav...	66 H	Ictère grave terminal par hé- patolyse aiguë au cours d'un cancer primitif du foie greffé sur cirrhose	0	0	0	+	?	56 %	+	0,93	29	Hem = 28 % Na = 132 mEq K = 5,15 mEq	22/11
36	Per...	54 F	Syndrome de Banti chez une éthylique splénectomisée. Poussée hémorragico-ascitique	+	varices +	0	0	+	74 %	+	0,93		Hem = 21 % Na = 136 mEq K = 3,35 mEq Na = 133 mEq K = 4,4 mEq	22/11 28/11
37	Bru...	52 H	Ictère par hépatite virale d'évolution cirrhogène	+	0	+			85 %	0	1,50	ascite = 24		7/11
38	Com...	60 H	Sclérose hépatique éthylique en poussée ictéro-œdémateuse apparue au cours d'un épiso- de bronchitique infectieux	?	0	+	+	-	35 %	+	0,51	25	Hem = 26 % Na = 137 mEq K = 4,25 mEq	26/11 4/12
39	Bat...	60 H	Broncho-alvéolite au cours d'une cirrhose éthylique hy- pertrophique ; poussée œd- mato-ascitique de décompen- sation.	+	0	+	0	0	68 %	+	1,05			7/11 11/11 27/11
40	Biau...	68 F	Poussée ictéro-hémorragico- ascitique de décompensation d'une cirrhose atrophique éthylique.	+	+	+	+	+	50 %	+	0,80		Na = 129 mEq K = 3,20 mEq	7/11

tamine /100 ml	Urée g/l	Hyper- sornie	Rigi- dité	Coma	Troubles intellectuels et du caractère	Babinski	Flapping Tremor	Autres signes neurologiques	Circonstances	Traitement	Evolution
2 7,2	1,03 0,60	+ + 0	0 0	0 0	désorientation temporo-spatiale Troubles de mémoire 0	0 0	+ + 0	Succing, grasping Trembl. éthyl.	Pyelonephrite à sta- phylococque doré évo- luant sans traitement.	Arginine-acide malique per os 8 jours	Le F.T. disparaît en 4 jours Il ne persiste qu'un tremblement des extrémités
7	0,69	+ +	0	0	très confus	0	+	Abolition des achilléens Factor hépaticus	Moelenas depuis 4 j. hématurie avec état syncopal 24 h. avant.	Lavements, transf Néomycine, Coa- gulants, K1, Arginine-acide malique (3 fl. par jour)	Reprise de conscience transitoire au bout de 48 h. Puis aggravation et décès 3 j. après l'entrée dans le service
8 8 6	0,24 0,94 2,45	+ + +	0 0	0 0	obnubilation confusion	0 0	+ + +	 0	En cours de traitement diurétique, sans trou- bles électrolytiques, sans syndrome hémor- ragique. Le 17/10, délirium tré- mens qui réagit bien au Serpasil.	Benzthiazide puis R 3193 - Glutamate d'arginine Serpasil Arginine-acide malique	Favorable, récupération d'un degré de consi- cience pratiquement normal Rechute du précoma hépatique Décès le 25/10
8 8 6	0,20 0,78	0 +	0 0	0 0	0 obnubilée	0 0	0 +	0 +	Dosage « témoin » Syndrome hémoragi- que (echymoses mul- tiples) avec hémato- mises déclenchées par aspirine + cortancyl per os.	K1, B1B6, Rufo Extraits de foie id. + Néomycine, Coa- gulants, Arginine- acide malique 3 fl. par jour	Amélioration rapide des troubles de consi- cience, apparition d'une poussée œdéma- teuse
1 25	0,24 0,39 0,44	0 + 0	0 0 0	0 0 0	0 0 très obnubilée 0	0 0 0	0 0 0	0 hyperthermie 0 0	Bilan pré-opératoire avant splenectomie, ou anast PC ? Poussée ictéro-œdéma- teuse traitée par les diurétiques Interruption prématurée de l'arginine-acide ma- lique	Cortancyl, Mexo- cine, R 3193 ; Ar- guine-ac. malique -V, 4/j Cortancyl, Alda- cine, Arginine- ac. malique IV puis per os	La somnolence apparaît au cours du traitement diurétique Favorable Favorable
2	0,16	0	0	0	0	0	0	0	Cirrhose sans troubles neuro-psychiques		Amélioration clinique et biologique
3,2 3,3 5,7 1,9 5,6 1,8	0,36	+ ++ + ++	0 0	0 0	désorientation obnubilation avec phases d'agitation	0 0	0 0	0 0	Poussée de décompen- sation d'une cirrhose sur terrain défavorable	K1, B1B6, Extraits de foie, Cortancyl Glutamate d'argi- nine, 2, puis 3 fl. par jour	Aggravation clinique et biologique (chute de la prothrombine et élévation des tests de hémoculation) Décès
6	2,80	1, puis 3							Abscès du foie fissuré à la corticité, abcs mi- liaires diffus	Antibiothérapie, Extraits de foie K1, B1B6 ; Hémis- succinate d'hydro- cortisone, Arginine- acide malique	Ictère grave Décès
1 25	0,45 0,26	+ +	0 0	2 0	Hématémèses et moelenas : coma post- hémorragique différé	0 0	0 0	0 0		K1, Coagulants, Lavements Néomycine, Gluta- mate d'arginine + Lucidine IV Esidrex + Fovane	Guérison du coma hé- patique, mais poussée ascitique au cours de la convalescence, qui réagit bien aux diure- tiques
9 10	0,23 0,64	+ + +	0 0	0 1, puis 3	confus désorienté, parfois agité	0 0	0 0	0 0	Hépatite contractée il y a 5 mois, d'évolution sévère malgré le trai- tement	K1, B1B6, Extraits de foie, Androge- nes, Glutamate d'arginine	Collapsus terminal 18 heures après l'entrée
9 10	0,23 0,64	+ + +	0 0	0 1, puis 3	confus désorienté, parfois agité	0 0	0 0	0 0	Affection grippale broncho pulmonaire, inaugurant la décom- pensation sévère d'une cirrhose	Antibiothérapie Extraits de foie Vitamines K et B Ditram, Hémisuc- cinate d'HC, Gluta- mate d'arginine, puis Arg-acide malique	Amélioration sous l'effet des perfusions d'arginine-acide ma- lique, puis rechute de l'état infectieux : 18 j. de coma hépatique Décès en hyperthermie
6 2 7	0,18	+ + + 0	0 0 0	2 0 0	désorienté, parfois agité 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	Broncho-alvéolite tra- nante avec toux, expec- toration, fébricule ves- peral	Antibiothérapie, Madribon, Théophilline Heptamyl, K1 et B, Extraits de foie, Diamox, Hémisuc- cinate d'HC, Glutamate d'arginine 2 fl./j	Amélioration lente, par paliers Guérison : sortie 2 mois après en bon état gé- néral
6 2 7	0,75	0 0 0	0 0 0	3 0 0	agitation, délire.	0 0 0	0 0 0	0 0 0	Aggravation du syn- drome hémorragique.	Coagulants, Hémis- succinate d'hydro- cortisone, K1, Glutamate d'arginine	Exitus en 24 h.

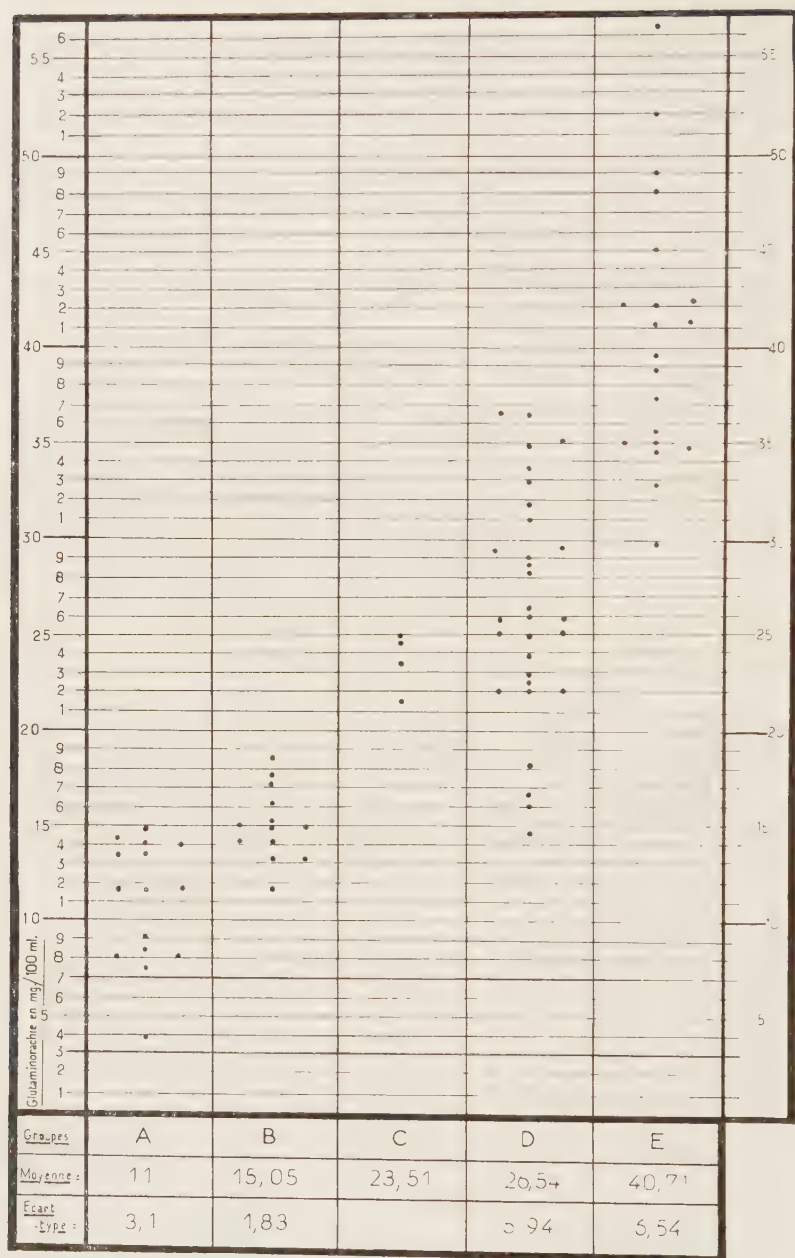


Tableau des taux de glutaminorachie, classés en :

- A - Sujets témoins
- B - Cirrhoses sans troubles neuropsychiques
- C - Comas par troubles hydroélectrolytiques
- D - Précomas hépatiques et comas hépatiques en cours de régression
- E - Comas hépatiques confirmés

2° Résultats des dosages de la glutaminorachie chez les sujets témoins.

Nous devons d'abord fixer le taux de la glutaminorachie chez le sujet normal. Nous avons retenu 15 malades témoins:-

- une méningite tuberculeuse chez un sujet splénectomisé à la suite d'une tuberculose splénique ;
- un sujet non éthylique porteur de maladie de Raynaud ;
- 8 sujets éthyliques hospitalisés pour une affection non hépatique (sciaticque, méningite, compression médullaire néoplasique, purpura rhumatoïde ou simple bilan à la suite d'une baisse de l'état général) ;
- 3 sujets atteints de delirium tremens, sans cirrhose et sans aucun signe clinique pouvant faire évoquer un coma hépatique ;
- une hémorragie digestive par gastrite médicamenteuse avec foie normal ;
- un malade éthylique porteur d'insuffisance ventriculaire droite.

La moyenne obtenue est de 11 mg/100 ml de LCR.

Cette valeur est comparable à celle donnée par Gilon en 1959, elle est légèrement supérieure à celle donnée par Whitehead en 1955, mais cet auteur ne disposait que d'un plus petit nombre de cas. Brandstaetter, dans une étude publiée en 1960 portant sur 111 sujets, trouve pour sa population témoin, un taux de 10,5 mg/100 ml avec un écart type de 4,2. En ce qui concerne notre étude la population témoin peut paraître cliniquement hétérogène et le taux de base que nous avançons pourra être révisé au cours d'une statistique plus importante. En réalité ce taux, très superposable à celui fourni par Brandstaetter, nous semble valable car l'écart type est de l'ordre de 3,1 et les chiffres extrêmes sont de 4 et de 14,8 mg/100 ml.

QUATRIÈME PARTIE

DISCUSSION DES RÉSULTATS SELON LES CIRCONSTANCES ETIOPATHOGENIQUES

PREMIER CHAPITRE

LES CIRRHOSES SANS TROUBLES NEUROPSYCHIQUES

Dans les cirrhoses en dehors du coma hépatique les taux sont assez homogènes et, dans l'ensemble, un peu plus élevés que chez les sujets témoins.

C'est le cas par exemple :

— au cours d'une hépatite sévère prolongée à forme cholestastique (Obs. n° 29).

— au cours d'un cas d'hépatite virale à évolution cirrhogène chez un agammaglobulinémique (Obs. n° 17) :

M. Schm... - 29 ans - est hospitalisé le 8 janvier pour crises de tétanie.

Dans ses antécédents on note de fréquents épisodes de type entéritique dans l'enfance, un Biermer découvert à 23 ans au service militaire, un ictère d'allure infectieuse ayant nécessité une hospitalisation il y a environ un an.

Actuellement, depuis une dizaine de jours, le sujet dont l'état général demeure précaire, présente des crises de tétanie avec hypocalcémie que le calcium I.V. n'améliore que très partiellement.

A l'entrée, le malade se présente chétif, amaigri, asthénique ; il est apyrétique. Le bilan cardiovasculaire et pulmonaire est normal. Pas de troubles urinaires, hippocratisme digital connu depuis au moins 5 ans, diarrhée chronique. Deux ordres de faits retiennent l'attention :

— une tétanie manifeste avec crises typiques, pluri-journalières ;

— une cirrhose hépatique hypertrophique en poussée ictéro-ascitique confirmée

cliniquement : subictère conjonctival, urines ictériques, selles colorées, ascite et circulation collatérales discrètes, rate perçue, foie dur avec gros lobe droit,

et biologiquement :

Electrophorèse sur papier		Prothrombine = 61 %
albumine = 74 %		Prophatases alcalines = 6 UB
{	alpha 1 = 6 %	Transaminases { GOT = 125
	alpha 2 = 15,6 %	
	bêta = 4,4 %	GPT = 134
{	gamma = inférieur à 1 %	Cholestérol = 1,50 g/l
		Mucoprotéines = 87
{	G.R. = 4 100 000 Hb. = 83%	Tests hépatiques { ML = 0,4
	G.B. = 5 600 V.G. = 1,01	
{	Bilirubine directe = +++	K = 0,3
		H = 0
		Protéines totales = 54 g ^o / ₁₀₀
{	Bilirubine totale = 36 mg/l	Sérum albumine = 40 g ^o / ₁₀₀ S/G = 2,85
		Sérum globuline = 14 g ^o / ₁₀₀

L.C.R. : glutamine = 18,5 mg^o/₁₀₀ ml

La négativité des tests de « floculation » fit pratiquer un bilan plus précis de l'état protéique du sujet et découvrir une hypo-gamma globulinémie sévère.

Au cours de l'évolution, si la thérapeutique est parvenue à faire disparaître les manifestations hypocalcémiques, on n'a pu — cliniquement et biologiquement — corriger l'hypogamma-globulinémie. Quant à la cirrhose, elle a semblé tout d'abord réagir favorablement au traitement, puis on a assisté à une poussée ictéro-ascitique (bilirubine à 328 mg). Le malade est décédé le 18 avril.

Le taux moyen de cette série est de 15,05 mg/100 ml de LCR. L'écart type est de 1,83 ; les valeurs extrêmes de 11,6 et de 18,6 mg/100 ml.

Ces résultats sont un peu plus faibles que ceux trouvés dans la littérature et qui concernent les cirrhoses : pour Whitehead 16 à 30 mg ; pour Brandstaetter $19,7 \pm 8,7$ mg, à propos de 27 cas.

Deux faits nous semblent expliquer cette différence :

- d'une part les cirrhoses observées par ces auteurs sont pour la plupart des cirrhoses post-virales dont le tableau biologique est plus sévère que celui observé dans la moyenne de nos cirrhoses alcooliques ;
- d'autre part, entrent dans les catégories « cirrhoses » délimitées par ces auteurs les cas que nous avons groupés dans la rubrique des précomas hépatiques. Il s'agit de cirrhotiques présentant de petits troubles de conscience (obnubilation, désorientation) survenant dans les mêmes circonstances étiologiques que celles d'un coma hépatique confirmé.

On notera d'ailleurs que dans notre groupe de cirrhoses les malades qui présentent les taux les plus élevés (obs. n° 16, 15a, 17a, 28b) étaient dans un certain état d'obnubilation, de somnolence diurne et qu'il serait peut-être moins arbitraire de les réunir dans le cadre des précomas hépatiques.

Dans cette série le nombre de 15 malades est trop restreint pour avoir une signification statistique valable, mais ce groupe nous semble assez homogène. On remarquera qu'il comporte deux sujets guéris de coma hépatique (obs. n° 5 - obs. n° 1e, dont le détail sera exposé ultérieurement : IV^e partie, III^e chapitre, 2°).

DEUXIÈME CHAPITRE

LES EPISODES NEURO-PSYCHIQUES AU COURS DE L'ÉVOLUTION DES CIRRHOSES

1^o Cas particuliers : Maladie de Korsakoff ; coma par anémie aiguë.

Au cours des troubles neuro-psychiques du cirrhotique n'entrant pas dans le cadre des encéphalopathies hépatiques, on observe pratiquement aucune modification significative de la glutaminorachie. Nous prendrons comme exemples deux de nos observations :

— Un cas de cirrhose avec maladie de Korsakoff (Obs. n^o 18) :

SYNDROME DE KORSAKOFF AU COURS D'UNE SCLÉROSE HÉPATIQUE
ÉTHYLIQUE, HYPERTROPHIQUE ANASCITIQUE. DIABÈTE SUCRÉ

M. Pasc... est un sujet de 40 ans, dont l'éthylisme ne remonterait pas à plus de deux ans, sans autre antécédent qu'un diabète sucré bien équilibré par le seul régime.

L'examen clinique d'entrée retient une hépatomégalie sans splénomégalie. Il existe un léger subictère, mais aucun syndrome hémorragique ou oedémateux. Sur le plan neuro-psychique, le sujet présente un état confusionnel avec amnésie des faits récents, asthénie psychique. Les réflexes tendineux sont normaux, il n'y a pas de troubles moteurs ou sensitifs, aucune atteinte cérébelleuse.

Le bilan biologique confirme l'insuffisance hépatique :

{	G.R. = 4 120 000	Hb. = 90 %	
	G.B. = 3 000	V.G. = 1,03	
{	Protéines totales = 80 g/l	Prothrombine = 47 %	
	Sérum albumine = 40 g/l	Cholestérol = 2,37 g/l	
{	Sérum globuline = 40 g/l	Urée = 0,20 g/l	
	Rapport S/G = 1		
		Tests hépatiques	ML = 14,9
{	Bilirubine directe = ++		K = 8,9
	— totale = 22 mg/l		H = ++
		Transaminases	{ GOT = 58
			{ GPT = 16
	L.C.R. : Glutamine = 142 mg/100 ml	Ionogramme normal.	

A sa sortie, un mois plus tard, l'état du sujet a été nettement amélioré par le traitement vitaminique.

— Un cas de coma par anémie aiguë chez une cirrhotique (Obs. n^o 40)

COMA PAR ANÉMIE AIGUE CHEZ UNE CIRRHOTIQUE EN POUSSÉE
ICTÉRO-HÉMORRAGICO-ASCITIQUE

Mme Biau... - 68 ans - entre dans le service le 5 juillet car elle présente un ictère.

On retient dans ses antécédents d'assez fréquents épisodes de coliques hépatiques et surtout un éthylisme sévère (vin blanc, pastis).

Actuellement, précédé par des crises douloureuses sous-costales droites, l'ictère débute de façon brutale et fonce progressivement : il s'accompagne de

nausées et de vomissements. Les selles sont décolorées, les urines ictériques.

L'examen, normal par ailleurs, note chez cette femme en mauvais état général, un ictère cutanéomuqueux foncé avec léger prurit, une ascite de moyenne abondance avec discrète circulation collatérale, un syndrome hémorragique (epistaxis moelenas).

Le bilan biologique d'entrée est celui d'une cirrhose en poussée ictérique :

Prothrombine = 50%	Urée = 0,75 g/l
Tests hépatiques	Protéines totales = 63 g/l
{ ML = 10,9	{ Sérum albumine = 28 g/l
{ K = 11,3	{ Sérum globuline = 35 g/l
{ H = ++	{ Rapport S/G = 0,80
Bilirubine directe = ++++	Phosphatases alcalines = 9,5 UB
Bilirubine totale = 328 mg/l	

Le 6 juillet au soir la malade s'agite, présente des épisodes délirants et hallucinatoires. L'ionogramme de la matinée n'est pas gravement perturbé :

Hématocrite = 52 %	Na = 129 mEq.
Réserve alcaline = 49 vol.	K = 3,20 mEq.
Protéines = 64 g/l.	

Le lendemain la malade, qui a aggravé sa poussée hémorragique, est dans un coma carus sans signes neurologiques en foyer. L'examen du L.C.R. montre une urée à 0,85 g/100 et une glutamine à 22 mg/100 ml.

La malade décède dans la soirée.

La constatation de glutaminorachies non perturbées dans ces deux cas concorde tout à fait avec nos connaissances étiopathogéniques de tels syndromes pour lesquels aucune intoxication ammoniacale n'a jamais été mise en évidence. C'est ainsi, d'ailleurs que la glutaminorachie est normale, non seulement dans la maladie de Korsakoff, mais également au cours de tous les accidents neuro-psychiatriques aigus ou chroniques de l'alcoolisme.

2° Comas par troubles hydroélectrolytiques.

Ils concernent des cirrhoses avec syndrome œdématoascitique où l'on voit apparaître, à la suite de traitements diurétiques, des désordres hydro-électrolytiques responsables en général d'états subcomateux. L'insuffisance hépato-cellulaire et l'intoxication ammoniacale n'y jouent en principe aucun rôle. La glutaminorachie, pour sa part, n'y est que très modérément augmentée ; cette élévation ne constitue qu'un stigmate non spécifique de la souffrance cellulaire cérébrale qu'engendrent les désordres hydro-électrolytiques.

Nous ne pouvons faire état que de 4 dosages pratiqués chez 4 malades, dont les résultats se situent entre 21,45 mg/100 ml et 24,9 mg/100 ml.

Nous détaillerons les observations particulièrement typiques de 3 de ces malades.

— Observation n° 13 :

COMA TERMINAL CHEZ UN CIRRHOTIQUE EN ÉTAT D'ANASARQUE,
TRAITÉ PAR LES DIURÉTIQUES

M. Diel... - 64 ans - est hospitalisé le 2 décembre pour la troisième fois dans le service.

C'est un malade qui a dans ses antécédents un ictère infectieux bénin à 20 ans et une bacilliose pulmonaire droite ayant conduit à une phrénicectomie. Ses précédents séjours avaient été motivés par la cure de syndromes œdémato-ascitiques de plus en plus résistants aux traitements diurétiques.

Actuellement, malgré le traitement ambulatoire suivi depuis la fin de sa dernière hospitalisation, le malade reconstitue un anasarque avec dyspnée, asthénie et anorexie marquées — et, cliniquement, ascite, œdème des membres inférieurs et des bourses.

Le bilan biologique d'entrée est celui d'une cirrhose en poussée inflammatoire et l'on note déjà une discrète hyponatrémie :

{ G.R. = 4 400 000	{ Hb. = 98 %	Prothrombine = 73 %	
{ G.B. = 6 200	{ V.G. = 1,11	Urée = 0,22 g/l	
Tests hépatiques {	ML = 18,4	{ Bilirubine directe = +	
	K = 11,5		Bilirubine totale = 36,2 mg/l
	H = ++		Cholestérol = 1,95 g/l
Transaminases {	GOT = 81	Mucoprotéines = 28	
	GPT = 40		
Ionogramme : Hm. = 48 %, R.A. = 68 vol., Cl = 95 mEq., Prot. = 67 g/l,			
Urée = 0,27 g/l, Na = 126 mEq., K = 5,45 mEq.			

Le malade reçoit une thérapeutique avec extrait de foie, vit. K, Cortancyl 30 mg, Aldactone 600 mg.

Le 20 décembre le malade présente un tableau d'obnubilation ; son ionogramme révèle un syndrome d'hyponatrémie-hyperkaliémie : Hématocrite = 48 %, R.A. = 48 vol., Cl = 83 mEq. Urée = 0,20 g/l, Na = 116 mEq., K = 5,85 mEq. La glutaminorachie s'élève à 21,45 mg/100 ml.

Cet état de torpeur va en empirant, malgré un traitement oral avec la Rocmaline ; il aboutit rapidement au coma complet sans signes neurologiques, et au décès le 2 janvier.

— Observation n° 26 :

PRÉCOMA HÉPATIQUE AU COURS D'UNE SCLÉROSE ÉTHYLIQUE ATROPHIQUE
SÉVÈRE, EN POUSSÉE ICTÉRO-ASCITIQUE TRAITÉE PAR LES DIURÉTIQUES

M. Serr... - 41 ans - entre le 29 août dans le service car il présente une ascite.

Aucun autre antécédent qu'un éthylysme important et ancien qui s'accompagnait jusque-là de signes digestifs banaux.

Récemment apparaissent des épistaxis, un œdème des chevilles et l'ascite, tandis que l'état général se détériore, ce qui motive l'hospitalisation.

A l'entrée, l'examen révèle la poussée ascitique importante avec subictère, spléno et hépatomégalie, circulation collatérale, sans syndrome hémorragique.

Le bilan biologique confirme la poussée évolutive de la cirrhose :

{	G.R. = 3 500 000 Hb. = 80 %	Prothrombine = 33 %
	G.B. = 5 000 V.G. = 1,14	Urée = 0,41 g/l
Tests hépatiques	ML = 7,4	Transaminases { GOT = 66
	K = 1,25	— { GPT = 35
	H = +++	Protéines totales = 63 g ^o / _{oo}
Electrophorèse sur papier :	Albumine = 46 %	Sérum albumine = 28 g ^o / _{oo}
	Alpha 1 = 2,5 %	— globuline = 35 g ^o / _{oo}
	— 2 = 4,8 %	Rapport S/G = 0,80
	Bêta = 11 %	Bilirubinedirecte = ++++
	Gamma = 35,7 %	— totale = 72,5 mg
Ctyo-bactériologie urinaire : normale		

L'ionogramme de départ ne montre qu'une hyponatrémie mineure, sans autres perturbations : Hémat. = 33 %, R.A. = 53 vol., Cl = 98 mEq., Prot. = 69 g/l, Urée = 0,41 g/l, Na = 125 mEq, K = 3,80 mEq. Un traitement diurétique (R 3193 + Benzthiazide + Cortancyl) est institué, il n'apporte aucune amélioration au syndrome œdémateux, par contre des troubles de conscience surviennent, avec alternance d'excitation et de somnolence.

Les tentatives de correction ne parviennent pas à rétablir l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie qui s'installent, l'urée s'élève :

Le 7/9 urée = 0,74 g/l, Na = 121 mEq., K = 4,45 mEq.

Le 11/9 urée = 1,50 g/l, Na = 125 mEq., K = 6,60 mEq.

Le 14/9 urée = 1,21 g/l, Na = 132 mEq., K = 6 mEq.

Ce même jour l'élimination urinaire est :

de 35 mEq./24 h de Cl,

de 30 mEq./24 h de Na et de K.

Le 11 septembre la glutaminorachie est à 23,4 mg^o/ml.

Plus que l'aggravation de l'insuffisance cellulaire hépatique signée par l'augmentation de l'ictère, la sévérité des troubles hydro-électrolytiques est responsable de l'aggravation de l'état de conscience jusqu'au collapsus terminal le 19 septembre.

L'inefficacité des perfusions visant à stimuler l'uréopoïèse de ce malade confirme la responsabilité des désordres ioniques.

— Observation n° 27.

PRÉCOMA AU COURS D'UNE SCLÉROSE HÉPATIQUE ÉTHYLIQUE ATROPHIQUE EN POUSSÉE ICTÉRO-ŒDÉMATO-ASCITIQUE TRAITÉE PAR LES DIURÉTIQUES

M. Lau... - 47 ans - sujet sans antécédents, mais éthylique ancien, entre dans le service le 27 septembre car il présente une ascite.

A l'entrée, on se trouve en présence d'un sujet en mauvais état général, avec un subictère, un œdème important des membres inférieurs et une volumineuse ascite qui ne permet pas de palper le foie et la rate. L'examen neurologique met en évidence une abolition des réflexes tendineux, l'absence de signe de Babinski, un tremblement fin des extrémités, sans « flapping tremor », enfin, un certain état de torpeur avec lenteur de l'idéation.

Les résultats biologiques objectivent avec la gravité de l'atteinte hépatique, une anémie, une polynucléose liée à une infection urinaire et, de plus, l'existence de troubles hydroélectrolytiques latents :

G.R. = 2 900 000	Hb. = 61%	Prothrombine = 39%
G.B. = 17 000 dont 88% de PNN	V.G. = 1,08	Tests hépatiques
		ML = 7,8
		K = 10,3
		H = + +
Protéines totales = 67 g/l		
Sérum albumine = 31 g/l		
Sérum globuline = 36 g/l		
Rapport S/G. = 0,86		
		Cytobactériochimie urinaire =
		quelques rares leucocytes; pas
		d'albumine.
Bilirubine directe = + + +		
Bilirubine totale = 95 mg/l		

Ionogramme du 28/9 : Hémat. = 30%, R.A. = 60 vol. Cl = 84 mEq., Prot. = 58 g/l, Urée = 0,10 g/l, Na = 117 mEq., K = 4, 10 mEq.

On entreprend une thérapeutique à visée hépatique (extraits de foie), vitaminique (B₁, B₆, K₁, PP) et diurétique (R 3193). Les troubles de conscience du malade s'aggravent rapidement, en même temps qu'augmentent les désordres hydroélectrolytiques et l'urémie conséquente :

	Hémat.	R.A.	Cl	Prot.	Urée	Na	K
Le 2/10	24%	52 vol.	85 mEq.	51 g ^o / ₁₀₀	0,83 g/l	121 mEq.	4,05 mEq.
Le 5/10	31%	55 vol.	86 mEq.	63 g ^o / ₁₀₀	2,10 g/l	113 mEq.	5 mEq.

Le 1^{er} octobre, la glutaminorachie est à 24,5 mg % ml.

Comme dans l'observation précédente, et pour les mêmes raisons, les perfusions quotidiennes de Rocmaline n'apportent aucune amélioration à l'hyper-somnie entrecoupée de périodes d'agitation et de désorientation; le malade quitte le service *in extremis* le 6 octobre.

TROISIÈME CHAPITRE

LES COMAS HEPATIQUES DE TYPE « INTOXICATION AMMONIACALE »

1° Les comas post-hémorragiques différés.

Nous avons effectué 12 dosages chez 9 malades présentant des comas post-hémorragiques différés. Dans tous les cas le taux de glutamine est très supérieur au chiffre de base du cirrhotique ; le taux moyen de cette série est de 43,7mg/100 ml avec des valeurs extrêmes comprises entre 25 et 56,7mg/100 ml.

Nous retiendrons deux observations :

— Observation n° 21 :

COMA POST-HÉMORRAGIQUE DIFFÉRÉ APRÈS HÉMORRAGIE DIGESTIVE
PAR RUPTURE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES, AU COURS D'UNE CIRRHOSE
PAR HYPERTENSION PORTALE

M. Poli... - 52 ans - entre dans le service le 16 mai. Il a dans ses antécédents un rétrécissement de l'artère pulmonaire et un syndrome diarrhéique ancien. Il vient de présenter une hémorragie digestive ; et bien qu'il décrive un syndrome ulcéroforme et nie l'éthylisme, tout plaide en faveur de l'étiologie cirrhotique de ces manifestations.

En effet le bilan radiologique, normal au point de vue gastro-duodénal, révèle des varices du bas-œsophage et du pôle supérieur de l'estomac. La laparoscopie montre un foie de consistance normale, valloné, de stéato-sclérose légère ; l'ensemble évoquant une pré-cirrhose avec peut-être un facteur cardiaque associé.

Cliniquement il existe un foie débordant de trois travers de doigts les fausses côtes, sans ascite ni subictère ; par ailleurs le sujet est dans un état de torpeur et de « viscosité psychique ».

Le laboratoire confirme la réalité de l'atteinte hépatique :

Prothrombine = 72 ⁰ / ₁₀₀	} Bilirubine directe = ++ Bilirubine totale = 54 mg ⁰ / ₁₀₀
Urée = 0,92g/l	
Tests hépatiques : \ ML = 0,4	} Protéines totales = 57 g/l Sérum albumine = 27 g/l — globuline = 30 g/l Rapport S/G = 0,90
/ K = 7,7	
/ H = +++	

L'ionogramme d'entrée est parfaitement normal.

Le 17 mai, la glutaminorachie est à 31,7 mg/100 ml.

On entreprend une thérapeutique comportant lavement, néomycine, perfusions de Rocmaline. L'amélioration de l'état de conscience se fait progressivement. Au bout de 48 heures, la glutamine n'est plus qu'à 22,4 mg/100 ml. Au quatrième jour, le malade est en possession de toutes ses facultés. Il sort du service le 7 juillet, stabilisé et n'ayant plus présenté aucun trouble neuro-psychique.

— Observation n° 11 :

COMA POST-HÉMORRAGIQUE DIFFÉRÉ, DANS LE CADRE D'UNE POUSSÉE
ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE AVEC INSUFFISANCE HÉPATO-CELLULAIRE

M. Don... - 66 ans - est admis dans le service le 26 janvier pour une poussée de décompensation de sa cirrhose. C'est un asthmatique ancien, dont l'éthy-

lisme à 2-3 litres de vin par jour était jusqu'ici bien supporté. Mais depuis quelques mois l'état général a décliné tandis qu'apparaissait un œdème des membres inférieurs.

L'examen clinique révèle l'importance de cet œdème, qui s'associe à une ascite avec circulation collatérale et à un subictère. Au point de vue neuro-psychique aucun signe en foyer, mais on est en présence d'un malade confus, somnolent, avec épisodes d'euphorie et d'excitation.

Le bilan biologique confirme la sévérité de l'atteinte hépatique, l'absence de troubles électrolytiques, et l'existence d'un taux de glutaminorachie qui laisse déjà présager un facteur latent d'intoxication ammoniacale :

G.R. = 3 990 000	Hb. = 88 %	Prothrombine = 70 %
G.B. = 9 400	V.G. = 1,09	Mucoprotéines = 49
		Transaminases { GOT = 120
		— { GPT = 75
Tests hépatiques { ML = 9,9		{ Protéines totales = 65 g/l
	{ K = 15,1	{ Sérum albumine = 21,5 g/l
	{ H = ++	{ Sérum globuline = 43,5 g/l
{ Bilirubine directe = +++		{ S/G = 0,49
— totale = 70 mg/l		
Ionogramme du 27/1 : Hémat. = 45 %, R.A. = 56 vol., Cl = 104 meq.,		
Prot. = 67 g/l, urée = 1,03 g/l, Na = 140 meq., K = 2,80 meq.		
Glutaminorachie = 28,25 mg % ml.		

Le malade est de plus en plus agité et désorienté ; le 1^{er} février il est dans un coma profond sans signe neurologique particulier, sans collapsus cardiovasculaire. Ce jour-là l'ionogramme est normal, mais la glutaminorachie extrêmement élevée : 45 mg % ml. Les perfusions d'arginine-acide malique ont pour effet de ramener transitoirement le sujet à un état de conscience proche de la normale. Mais le soir même il est à nouveau confus et excité ; on remarque alors un succing et un grasping reflex, sans rigidité ni paralysies oculaires.

Trois jours plus tard le malade décède, après avoir extériorisé une abondante hématomatose de sang noir : il s'agissait d'une hémorragie digestive dont le début était passé inaperçu.

L'intérêt de cette observation est de mettre en évidence l'augmentation de la glutaminorachie lors du coma post-hémorragique par rapport au taux de base obtenu à l'entrée.

2^o Les comas au décours d'un traitement par salidiurétiques.

L'apparition d'un coma à la fin d'un traitement diurétique est un fait connu : on l'observait autrefois avec les ponctions d'ascite, on l'observe de même avec les spirolactones et les diurétiques sulfamidés, mais nous ne l'avons jamais noté avec les gluco-corticoïdes dont on sait que le mécanisme d'action rénale est différent.

Nous nous sommes assuré dans tous ces cas de l'absence de troubles hydroélectrolytiques ou d'insuffisance hépato-cellulaire grave, susceptibles d'expliquer les troubles de conscience.

Nous avons effectué 12 dosages chez 6 malades ; les résultats étaient dans tous les cas anormalement élevés, se situant entre 35,1 et 52 mg/100 ml. L'intoxication ammoniacale a certainement une part déterminante dans la genèse de ces comas, le

blocage de l'excrétion tubulaire de l'ammoniac par les sali-diurétiques y joue probablement un rôle.

Nous avons été surpris par la fréquence de ce phénomène qui nous semble expliquer bon nombre d'épisodes confusionnels ou précomateux chez les cirrhotiques qui reçoivent un traitement sali-diurétique.

L'observation suivante présente à ce titre une valeur quasi expérimentale. (Obs. n^o. 1)

SCLÉROSE HÉPATIQUE POST-VIRALE AVEC SYNDROME ŒDÉMATO-ASCITIQUE
TRAITÉ PAR DELTA-CORTISONE ET DIURÉTIQUES SULFAMIDÉS
COMAS HÉPATIQUES ITÉRATIFS

M. Imb... - 40 ans - est adressé dès le 1^{er} janvier dans le service pour cirrhose en poussée de décompensation. Dans ses antécédents : une pleurésie tuberculeuse ancienne, une imprégnation éthylique modérée (1 litre de vin par jour environ) bien supportée jusqu'alors. Mais il y a un mois, sont apparus — en même temps qu'une baisse de l'état général — un syndrome infectieux, un ictère franc cutanéomuqueux sans décoloration des selles et un œdème des membres inférieurs.

L'examen clinique note essentiellement l'hépatomégalie, l'œdème des membres inférieurs sans ascite et l'absence de troubles neuro-psychiques.

La laparoscopie, pour sa part, révèle une sclérose hépatique pré-atrophique sans signes de lésions post-virales ; rate et vésicule sont normales.

Le laboratoire est confirmatif :

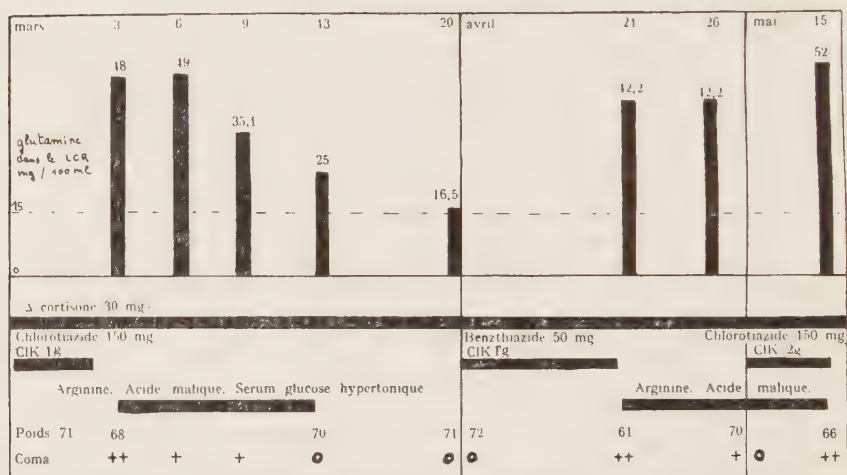
{	G.R. = 2 980 000 Hb. = 88 %	Sérologie négative
	G.B. = 4 000 V.G. = 0,16	
		Urée = 0,25 g/l
		Prothrombine = 47 %
{	Mucoprotéines = 12	ML = 6
	Protéines totales = 66 g/l	Tests hépatiques {
{	Sérum albumine = 25 g/l	
	Sérum globuline = 41 g/l	Bilirubine totale = 54,5 mg/l
	Rapport S/G = 0,61	
{	Transaminases { GOT = 65	} — directe = +++
	— { GPT = 30	

Le syndrome œdémateux est bien amélioré par le traitement diurétique (Delta-cortisone 30 mg, Chlorothiazide 150 mg) associé au chlorure de potassium, lorsque, le 3 mars, après arrêt de la Chlorothiazide, apparaissent des troubles de la conscience avec confusion et torpeur, agitation par épisodes, incontinence urinaire. Le malade ne reconnaît plus sa femme ; il n'y a pas de rigidité, pas de Babinski, mais un tremblement massif en ailes de papillon associé à une abolition des temps labial et lingual de la déglutition. Le lendemain la glutaminorachie est à 48 mg % ml. Le traitement à base de perfusions de Rocmaline et de sérum glucosé hypertonique, le régime hyperprotidique, et les lavements permettent un retour progressif de la conscience à la normale. La glutaminorachie s'abaisse régulièrement, mais beaucoup plus lentement : 35,1 mg % ml le 9 mars, 25 mg le 13 mars, elle est pratiquement normale (16,5 mg) le 20 mars.

A cette restauration de la conscience succède malheureusement une poussée œdémato-ascitique qui conduit à reprendre le traitement diurétique (Benzthiazide 50 mg). Au décours du traitement, le 21 avril, le malade est à nouveau victime d'un épisode avec désorientation, agitation, rigidité avec signe de la roue dentée, incontinence sphinctérienne et tremblement alaire. Il n'y a pas

de trouble hydro-électrolytique significatif, qu'une discrète hypokaliémie (3 mEq.) bien qu'elle ait été en principe prévenue. A priori, ni hémorragie, ni écart de régime. Les 21 et 26 avril la glutaminorachie atteint 42,4 mg % ml. Avec la même thérapeutique que précédemment on assiste à un retour progressif de la conscience à la normale.

Début mai nouvelle poussée ictéro-œdémato-ascitique reprise de la chlorothiazide (150 mg); l'ionogramme du 10 mai est normal. Malgré toute tentative thérapeutique le malade présente un coma hépatique avec raideur, Babinski bilatéral, troubles de la déglutition, « flapping tremor »; la glutaminorachie est extrêmement élevée: 52 mg % ml. En fin de perfusions d'arginine-acide malique on assiste à de brèves reprises de conscience; le malade décède le 16 mai.



3° Les anastomoses porto-caves.

Un seul de nos malades a été opéré d'anastomose porto-cave pour maladie de Banti. Il présentait, d'une part une sclérose hépatique sévère avec œdèmes, d'autre part, une grande insuffisance respiratoire avec emphysème bulleux disséminé. Les troubles neuro-psychiques se limitaient à une somnolence permanente avec insomnie nocturne, asthénie et torpeur. La glutaminorachie était à 35,05 mg/100 ml, élévation importante en regard de troubles psychiques assez mineurs. Mais les fonctions hépatiques de ce malade étaient biologiquement très perturbées. Or chez les malades porteurs d'anastomoses porto-cave, Brandstaetter et Barzilai considèrent qu'une augmentation pathologique de la glutaminorachie après administration orale de chlorure d'ammo-

nium constitue un argument en faveur de la perméabilité de l'anastomose et d'une insuffisance de l'épuration hépatique de l'ammoniac.

4° Les comas de l'ictère grave terminal et les comas hépatiques accompagnent une poussée de décompensation de la cirrhose.

Précédemment les comas que nous avons étudiés avaient une cause cliniquement évidente (hémorragies, diurétiques).

Mais bien souvent une cause minime telle qu'un épisode infectieux rhinopharyngé, pulmonaire, urinaire — une agression médicamenteuse — peut engendrer un coma transitoire en même temps qu'elle favorise ou aggrave la décompensation de la cirrhose.

L'intérêt des dosages de glutaminorachie et d'ammoniémies artérielle et veineuse pratiqués dans de telles circonstances, est de mettre en valeur le rôle de l'intoxication ammoniacale dans la genèse de comas dont le mécanisme physiopathologique ne transparait pas clairement.

Nous en donnerons comme exemple l'observation suivante, dans laquelle on a vu apparaître un épisode comateux transitoire au cours d'une cirrhose sévère sans que cliniquement on retrouve d'autre facteur déclanchant qu'un épisode infectieux respiratoire. (Obs. n° 39) :

POUSSÉE DE DÉCOMPENSATION D'UNE SCLÉROSE HÉPATIQUE ÉTHYLIQUE HYPERTROPHIQUE AU COURS D'UNE BRONCHO-ALVÉOLITE, AVEC PRÉCOMA HÉPATIQUE

M. Bat... - 60 ans - entre le 16 janvier dans le service. Il présente des antécédents sans rapports avec la pathologie actuelle : typhoïde à 18 ans, ostéomyélite du tibia droit à 26 ans, mais également une bronchite chronique et un éthyisme ancien ayant motivé depuis 1954 quatre séjours dans le service pour diverses poussées œdémato-ascitiques au décours de broncho-alvéolites. C'est une nouvelle poussée ascitique, déclenchée par un récent épisode broncho-pulmonaire et par un relâchement du régime, qui entraîne l'hospitalisation.

Le bilan clinique d'entrée note l'ascite sans œdèmes membres des inférieurs, un léger subictère, des signes bronchiques disséminés.

Quelques jours plus tard, à la laparoscopie, on observe une sclérose hépatique de type hypertrophique sans ascite ni signes d'hypertension portale.

Le bilan biologique confirme la cirrhose :

{	G.R. = 4 500 000	Hb. = 94%	Prothrombine = 69%	
	G.B. = 6 400 avec 73% de PNN	V.G. = 1,04	Urée = 0,18 g/l	
{	Bilirubine directe = 0		Cholestérol = 1,23 g/l	
	— totale = 7,2 mg/l		Protéines totales = 72 g/l	
Tests hépatiques	ML = 4,6		{	Sérum albumine = 37 g/l
	K = 6,6			Sérum globuline = 35 g/l
	H = ++			Rapport S/G = 1,05

On institue un traitement à visée anti-infectieuse (Pénicilline, Terramycine, Madribon) hépatique, et diurétique (Diamox). Le malade présente bientôt des troubles de conscience d'abord discrets, qui s'aggravent ensuite au début du mois de février pour constituer un tableau-type de précoma hépatique avec température à 38°-39°, somnolence et désorientation temporo-spatiale entre-

coupées de phases d'agitation et de délire. Cet état va s'étaler sur une vingtaine de jours au cours desquels le malade recevra un traitement avec Arginine glutamique (2 flacons par jour), hémisuccinate d'hydrocortisone (100 mg *pro-die*) et antibiothérapie ; pendant cette période, l'ammoniémie et la glutaminorachie refléteront fidèlement, et parallèlement, l'intoxication ammoniacale en cours :

- Le 7 février : L.C.R. : urée = 0,25 g/l, *glutamine* = 33,6 mg % ml
(coma) Ammoniémie artérielle = 2,25 γ /cm³
Ammoniémie veineuse = 1,60 γ /cm³
- Le 11 février : *Glutaminorachie* = 41,2 mg % ml
(précoma) Ammoniémie veineuse = 1,40 γ /cm³
Ammoniémie artérielle = 2,40 γ /cm³
- Le 21 février : Ammoniémie veineuse = 1,50 γ /cm³
Ammoniémie artérielle = 2,25 γ /cm³
- Le 27 février : Le sujet est très amélioré cliniquement (les perfusions d'arginine-acide malique sont arrêtées depuis 8 jours).
Glutaminorachie = 21,7 mg % ml.

Le malade quitte le service le 16 mars, stabilisé et n'ayant plus présenté de troubles neuro-psychiques depuis la fin du mois de février.

Chez un autre malade, en l'absence de troubles ioniques ou ictéro-hémorragiques, c'est une infection urinaire chez un prostatique qui a constitué l'élément déclanchant. (Obs. n° 4) :

COMA HÉPATIQUE TERMINAL AU COURS D'UNE SCLÉROSE HÉPATIQUE ÉTHYLIQUE ATROPHIQUE ASCITIQUE ASSOCIÉE A UNE INFECTION URINAIRE

M. Ant... - 66 ans - entre le 11 janvier dans le service pour bilan. Dans ses antécédents, deux captivités en 1914 et 1940, typhoïde et dysenterie amibienne ; l'éthylisme n'est pas reconnu.

Actuellement, le malade se plaint d'une baisse de l'état général avec asthénie et anorexie globale, d'un syndrome dyspeptique hyposthénique avec alternance de diarrhée et de constipation, enfin de prostatisme marqué, avec phénomènes infectieux de l'arbre urinaire.

L'examen clinique découvre l'existence d'une prostate adénomateuse et note la présence d'une ascite importante. La laparoscopie, après évacuation de 3 litres d'ascite, montre un lobe hépatique droit, mince, scléreux, nodulaire. Le bord antérieur du lobe gauche est irrégulier et dur ; il n'y a pas de signes de mitose ou de tuberculose. Vésicule et rate sont normales.

Les radios gastro-duodénales sont pratiquement normales.

Les résultats de laboratoire confirment la cirrhose :

\ G.R. = 4 200 000		Hb. = 93%	Prothrombine = 62%
\ G.B. = 3 800		V.G. = 1,07	Urée = 0,23 g/l
Tests hépatiques	ML = 8	du liquide d'ascite	Transaminases
	K = 10		{ GOT = 3
	H = ++		{ GPT = 4
\ Bilirubine directe = +		Protéines totales = 57 g/l	
totale = 27,5 mg %		\ Sérum albumine = 24 g/l	
		\ Sérum globuline = 33 g/l	
		Rapport S/G = 0,72	

Albuminurie = 0

Compte d'Addis = 260 000 leucocytes altérés, souvent en amas.

Le malade reçoit un traitement avec extraits hépatiques, vitamines B₁, B₆, K₁, Cortancyl, Terramycine, Rufol et Furadoïne.

Quelques jours après son entrée, le malade sombre dans un état pré-comateux sans cause apparente, avec somnolence, abolition des deux premiers

temps de la déglutition, incontinence urinaire, flapping tremor, babinski bilatéral. L'ionogramme est parfaitement normal, la glutaminorachie est alors à 32,75 mg % ml. La thérapeutique entreprise (lavements, régime aprotidique, perfusions d'arginine-acide malique) améliore l'état de conscience ; les troubles de la déglutition rétrocedent mais les signes de Babinski persistent. Cinq jours après, la glutaminorachie est encore à 22,75 mg % ml.

Malgré l'intensification du traitement, le malade tombe à nouveau dans un coma profond, sans troubles hydroélectrolytiques, et quitte le service *in extremis* le 28 février. Il n'a présenté aucun ictère, ni extériorisé d'hémorragie ; la décompensation de sa cirrhose à l'occasion d'une infection urinaire est la principale responsable de la gravité du tableau terminal.

Le coma hépatique représente enfin un des symptômes cardinaux de l'ictère grave terminal. Les mécanismes physiopathologiques en sont certainement multiples mais l'augmentation de la glutaminorachie permet en tout cas d'objectiver une intoxication ammoniacale et d'en tenir compte dans les tentatives thérapeutiques. A ce propos, nous citerons l'observation suivante (Obs. n°35) :

ICTÈRE GRAVE TERMINAL PAR HÉPATOLYSE AIGUE AU COURS
D'UN CANCER PRIMITIF DU FOIE CHEZ UN CIRRHOTIQUE ÉTHYLIQUE

M. Lav... - 66 ans - entre le 19 mars dans le service, à la suite d'un syndrome douloureux abdominal aigu. Ce sujet, représentant de commerce, surveillé médicalement chaque année, avait toujours été en bonne santé ; c'était un pléthorique, gros fumeur, et consommant en moyenne 1 litre 1/2 de vin par jour.

La scène douloureuse est apparue le 14 mars sans prodromes, après le repas de midi : il s'agissait de douleurs épigastriques atroces, en barre, sans irradiation, avec diarrhée, sans vomissements.

L'examen clinique évoque alors un tableau d'iléus réflexe (la crise douloureuse a cédé, mais l'abdomen est uniformément douloureux avec défense vive généralisée et il y a un arrêt des matières et des gaz) chez un sujet à l'état général précaire (teint gris plombé, sans ictère, polypnée et agitation, pouls à 160, température à 38°5, sans frissons ; tension normale) présentant par ailleurs un syndrome infectieux et diverses perturbations importantes des constantes biologiques :

$\left\{ \begin{array}{l} \text{G.R.} = 3\ 400\ 000 \\ \text{G.B.} = 26\ 900 \text{ avec } 73\% \text{ de PNN} \end{array} \right.$	Prothrombine = 64%
	V.S. = 27%
Urée = 1,55 g/l	Amylasémie = 84 mg
Glycémie = 1,61 g/l	Albuminurie = 0,21 g/l

L'électro-cardiogramme est normal.

Le malade reçoit un traitement antibiotique, des antispasmodiques ; l'aspiration gastrique retire un liquide verdâtre en quantité assez abondante ; la douleur disparaît, le ventre redevient souple et le foie n'est pas perçu, il y a une amorce de chute thermique mais la tachycardie persiste, l'ictère apparaît ainsi qu'un épanchement intra-péritonéal. C'est alors que M. Lav... est hospitalisé et le diagnostic, incertain, s'oriente vers la possibilité d'une lithias cholédocienne avec angiocholite urémigène. Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Protéines totales} = 64 \text{ g/l} \\ \text{Sérum albumine} = 31 \text{ g/l} \\ \text{Sérum globuline} = 33 \text{ g/l} \\ \text{Rapport S/G} = 0,93 \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} \text{Tests hépatiques} \\ \text{Bilirubine directe} = +++ \\ \text{— totale} = 108 \text{ mg/l} \end{array} \right\}$	ML = 5,6
		K = 8,4
		H = ++
Fer sérique = 60 microg % ml		
		Cytochimie urinaire : normale

Test de fibrinolyse normal
G.R. = 2 860 000
G.B. = 19 600 avec 73% de PNN
/ Plaquettes = 120 000/mm³

Glycémie = 2,69 g %₁₀₀
Sérologie négative

Mucoprotéines = 29 mg %.

L'ionogramme ne sera jamais sévèrement perturbé et demeurera proche de celui de l'entrée : Hémat. = 30 %, R.A. = 46 vol., Cl = 102 meq., Prot. = 62 g/l, Urée = 1,34 g/l, Na = 130 meq., K = 4,80 meq. L'urée s'élèvera à près de 3 g/l.

Malgré le traitement (antibiotiques, extraits de foie, vitamines, hémisuccinate d'H.C., cédilanide, perfusions d'arginine-acide malique) le malade va alors évoluer comme un ictère grave, sombrant assez rapidement dans le coma hépatique terminal ; le 22 mars sa glutaminorachie atteindra 39,6 mg % ml, l'ammoniémie veineuse = 1,65γ/cm³ et l'artérielle 1,75γ/cm³. Le décès survient le 24 mars.

A l'autopsie on découvre un hémopéritoine en rapport avec un abcès fissuré de la corticalité du lobe gauche du foie, et des abcès miliaires diffus dans le parenchyme hépatique.

A l'examen anatomopathologique, l'aspect est celui d'un cancer primitif du foie avec de fortes probabilités pour le cholangiome greffé sur cirrhose.

5° L'intrication des facteurs comatigènes chez le cirrhotique.

C'est un peu artificiellement que nous avons fait rentrer chaque coma hépatique dans un cadre étio-pathogénique nettement individualisé. En réalité, l'expérience clinique montre que bien souvent plusieurs facteurs s'additionnent pour faire apparaître un coma chez le cirrhotique. Un même malade peut présenter successivement des comas de différents mécanismes et l'on connaît l'extrême fragilité du cirrhotique décompensé chez qui la correction d'une complication en fait souvent apparaître une autre.

De nombreux malades nous ont offert l'exemple de telles intrications pathogéniques. Chez eux, le dosage de la glutaminorachie nous a permis de préciser le degré de l'intoxication ammoniacale et de guider la thérapeutique.

Nous en donnons un exemple dans l'observation suivante

(Obs. n° 30) :

CIRRHOSE HÉPATIQUE ÉTHYLIQUE ATROPHIQUE AVEC SYNDROME OEDÉMATO-ASCITIQUE TRAITÉ PAR LES DIURÉTIQUES. DIABÈTE SUCRÉ.
COMAS HÉPATIQUES ITÉRATIFS

Mme Car... - 77 ans - est admise le 2 octobre dans le service pour une poussée oedémato-ascitique.

Cette femme est porteuse d'un diabète sucré ancien bien équilibré par les sulfamides, c'est par ailleurs une ancienne éthylique, vivant seule chez elle depuis longtemps, qui a vu apparaître pour la première fois, depuis quelques jours, ascite et oedème des membres inférieurs associés à des vomissements, à des troubles dyspeptiques et à une dyspnée.

A l'entrée, la malade qui est en mauvais état général, présente un syndrome d'anasarque sans ictère ; elle est apyrétique avec une V.S. à 60 % ; le foie et la rate ne sont pas percus. De plus, poulx à 120 ; insuffisance cardiaque avec épanchement pleural droit ; cystite à urines troubles.

Les examens biologiques, outre qu'ils permettent d'éliminer une hém-

chromatose, reflètent l'atteinte cellulaire hépatique :

$\left\{ \begin{array}{l} \text{G.R.} = 3\,380\,000 \\ \text{G.B.} = 8\,200 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Hb.} = 70\% \\ \text{V.G.} = 1,03 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Prothrombine} = 54\% \\ \text{Bilirubine directe} = + \\ \text{— totale} = 28,5 \text{ mg/l} \end{array} \right.$
Tests hépatiques	$\left\{ \begin{array}{l} \text{ML} = 7,6 \\ \text{K} = 5,8 \\ \text{H} = +++ \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Mucoprotéines} = 52 \text{ mg } \% \text{ ml} \\ \text{Transaminases GPT} = 57 \\ \text{— GPT} = 11 \end{array} \right.$
	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Protéines totales} = 60 \text{ g/l} \\ \text{Sérum globuline} = 35 \text{ g/l} \\ \text{Sérum albumine} = 21 \text{ g/l} \\ \text{— globuline} = 35 \text{ g/l} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Cholestérol} = 2,18 \text{ g/l} \\ \text{Phosphatases alcalines} = 8,3 \text{ U.B.} \end{array} \right.$
	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Rapport S/G} = 0,53 \end{array} \right.$	

Electrophorèse sur papier :

$\left\{ \begin{array}{l} \text{Albumine} = 40\% \\ \text{Alpha 1} = 2,3\% \\ \text{— 2} = 5,7\% \\ \text{Bêta} = 11,2\% \\ \text{Gamma} = 40,8\% \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{ni sucre, ni acétone} \\ \text{albumine} = 0,40 \text{ g/l} \\ \text{cytologie} = \text{présence d'hématies} \\ \text{et de pus} \end{array} \right.$

Ionogramme : le 5/X : Hémat. = 34 %, R.A. = 46 vol., Cl = 104 mEq.;
Prot. 65 g/l, urée 0,20 g/l, Na 135 mEq., K = 3,75 mEq.

La malade reçoit un traitement avec :

Vitamines B₁, B₆, K₁,
Foie lyophilisé - Pénicilline 2 000 000 U./j.,
Plasma humain tous les deux jours pendant 10 jours,
Benzthiazide, R. 3193 et Cl K (2 g.)

Après une semaine de traitement diurétique qui n'a eu qu'une efficacité médiocre sur le syndrome oedémateux, on voit apparaître un syndrome d'encéphalopathie hépatique qui est traité pendant 8 jours par des perfusions d'Arginine glutamique ; il s'ensuit une amélioration très nette de la conscience et du tremblement alaire. Pendant cet épisode, le taux de la glutaminorachie s'élève à 25,8 mg (le 12/X), puis à 31 mg (le 13/X).

L'intrication de divers facteurs semble être responsable de ce précoma hépatique :

- Un rôle certain de l'intoxication ammoniacale, rôle prouvé par le caractère de la scène clinique, par l'élévation du taux de la glutaminorachie, enfin par l'amélioration clinique et biologique, sous l'influence des perfusions d'acides aminés (glutaminorachie à 23,8 mg le 16/10).
- L'intervention du traitement salidiurétique, d'une part par les perturbations hydroélectrolytiques qu'il a entraîné (le 12/10, Na = 127 mEq., K = 3,70 mEq., urée = 0,24 g/l ; le 13/10, Na = 133 mEq., K = 4,5 mEq., urée = 0,94 g/l) qui sont assez discrètes, d'autre part, par les mécanismes qui lui sont propres et que nous avons évoqués (IV^e partie, III^e chapitre, 2^o).

Le 17 octobre, la malade pratiquement remise de l'épisode précédent fait un délirium tremens qui cède au Serpasil pour faire place à une rechute sévère du coma hépatique avec « flapping tremor » intense et réascension du taux de la glutaminorachie (29,6 mg le 20/10). Cet épisode ne réagit absolument pas aux quatre perfusions quotidiennes de Rocmaline et la malade décède le 25 octobre sans avoir extériorisé d'hémorragie digestive.

Là encore, les causes de ce coma paraissent intriquées :

- Il faut retenir l'intervention du délirium tremens, d'une part par la souffrance de la cellule nerveuse qui l'accompagne probablement et, d'autre part, par le traitement neuro-dépresseur qu'il a réclamé.
- Mais dans le cas présent, les troubles hydroélectrolytiques contempo-

rains de la poursuite du traitement sali-diurétique ont joué un rôle déterminant du fait de leur gravité (le 19/10, Na = 137 mEq., K = 5,30 mEq., urée = 1,39 g/l; le 22/10, Na = 150 mEq., K = 4,60 mEq., urée = 2,45 g/l).

- L'intoxication ammoniacale proprement dite a eu moins d'importance que précédemment et les perfusions d'acides aminés n'ont pu, en conséquence, modifier l'état clinique de la malade.

CINQUIÈME PARTIE

PREMIER CHAPITRE

RAPPORTS ENTRE LA GLUTAMINORACHIE ET L'ÉVOLUTION
CLINIQUE DU COMA HEPATIQUE

Dans la mesure où les troubles neuro-psychiques étaient la conséquence d'une intoxication ammoniacale, nous avons toujours observé chez nos malades un parallélisme rigoureux entre le degré d'altération de conscience et les taux correspondants de la glutaminorachie. Dans les comas hépatiques confirmés notamment, le taux moyen est de 40,7 mg/100 ml avec un écart type de 6,54. Les taux compris entre 50 et 60 mg/100 ml que nous avons observé quelques fois semblent être des taux maxima, correspondant à l'épuisement des possibilités de fixation ammoniacale du LCR.

Au point de vue chronologique :

- L'élévation de la glutaminorachie précède plus ou moins les signes cliniques, selon leur propre degré de latence ; c'est ainsi que chez l'un de nos malades, cirrhotique en poussée ictéro-hémorragico-ascitique (obs. n° 2), dont les troubles de conscience étaient des plus discrets, la glutaminorachie — pratiquée à titre systématique — a surpris d'abord par son taux particulièrement élevé (32,9 mg %), le lendemain le sujet était dans un coma hépatique sévère avec une glutaminorachie à 37,3 mg %...
- Les troubles neuro-psychiques installés, la glutaminorachie reflète leur évolution. C'est, par exemple, le cas dans l'observation suivante (obs. n° 34) :

POUSSÉE ICTÉRO-ŒDÉMATEUSE DE DÉCOMPENSATION D'UNE SCLÉROSE
HÉPATIQUE ÉTHYLIQUE HYPERTROPHIQUE ANASCITIQUE

M. Chau... - 64 ans - entre le 29 septembre dans le service à la suite d'une tentative de suicide. C'est un bronchitique chronique, gros fumeur, petit éthylique (1 litre de vin par jour environ) qui a déjà fait un séjour dans le service pour une poussée ictérique.

À l'entrée, on est en présence d'un malade en très mauvais état général,

subictérique, chez lequel l'examen note une hépatomégalie sans ascite avec discret œdème des membres inférieurs.

Le laboratoire est lui aussi évocateur :

$\left\{ \begin{array}{l} \text{G.R.} = 4\ 300\ 000 \\ \text{G.B.} = 5\ 400 \\ \text{Hb.} = 75\ \% \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} \text{V.G.} = 0,90 \end{array} \right\}$	Prothrombine = 47 %
		$\left. \begin{array}{l} \text{ML} = 16,8 \\ \text{K} = 21,6 \\ \text{H} = - - - \end{array} \right\}$
		Tests hépatiques :
$\left\{ \begin{array}{l} \text{Cholestérol} = 2,70\ \text{g/l} \\ \text{Bilirubine directe} = + \\ \text{— totale} = 35\ \text{mg/l} \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} \text{Urée} = 0,36\ \text{g/l} \\ \text{Phosphatases alcalines} = 6\ \text{U.B.} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Protéines totales} = 60\ \text{g/l} \\ \text{Sérum albumine} = 21\ \text{g/l} \\ \text{Sérum globuline} = 39\ \text{g/l} \\ \text{Rapport S/G} = 0,53 \end{array} \right.$

Très rapidement le malade devient stuporeux de façon quasi permanente, avec quelques phases d'agitation ou d'euphorie, sans signes neurologiques objectifs. Cet état va se prolonger pendant près de trois mois, avec une discrète amélioration après 40 jours d'hospitalisation, suivie d'une rechute, et sera dans l'ensemble peu modifié par les perfusions d'arginine-acide malique.

Au cours de l'évolution, la glutaminorachie s'est accordée parfaitement à l'évolution clinique, s'élevant régulièrement, avec une légère rémission au moment de l'amélioration transitoire, atteignant :

28,2 mg % ml,	le 12 octobre
29,3 —	16 —
36,7 —	22 —
34,9 —	5 novembre
36,6 —	17 —
et 38,8 —	7 décembre.

Le décès est survenu le 24 décembre.

— Lorsque ces troubles ont rétrocedé, spontanément ou sous l'influence thérapeutique,* on observe un retour à la normale de la glutaminorachie beaucoup plus étalé dans le temps (Obs. 1, 27, 30)

En terminant ce chapitre, notons qu'en ce qui concerne les signes cliniques eux-mêmes, il n'en est aucun de pathognomonique. Le plus fidèle est le « flapping tremor » : la moyenne des glutaminorachies des sujets présentant ce type de tremblement est de 35,4mg % ml avec des écarts de 22 à 56,7mg % ml.

* Les résultats de certains dosages (Ex: obs n° 39) nous ont laissé à penser que, au début de leur administration, les médicaments à visée anti-ammoniacale pouvaient engendrer une élévation temporaire de la glutaminorachie, alors même qu'elles conduisaient à une amélioration clinique. Loin d'être préparative, cette élévation paraît constituer un test d'activité thérapeutique.

DEUXIÈME CHAPITRE

RAPPORTS ENTRE LA GLUTAMINORACHIE ET L'AMMONIEMIE

Chez 10 de nos malades, 35 dosages d'ammoniémie veineuse ou artérielle ont été réalisés et, dans le même temps, 12 glutaminorachies. Dans la mesure du possible, ces deux types de dosage ont été effectués simultanément.

Nous consignons le résumé de ces 10 observations dans le tableau suivant :

N°	NOM	Sexe	Forme clinique	Date	Glutaminorachie mg, 100ml	Ammoniémie γ cm ³	Troubles de la conscience et du comportement	Flapio Trem
1	Lav...	66 H	Ictère grave terminal par hépatolyse aigüe au cours d'un cancer primitif du foie greffé sur cirrhose	22/3	39,6	veineuse = 1,65 artérielle = 1,75	coma - stade 1, 2, puis 3	0
2	Per...	54 F	Syndrôme de Banti chez une éthylique splénectomisée Poussée hémorragico-ascitique	22/3 27/3 4/4	35	veineuse = 2 artérielle = 2,60 veineuse = 2,25 artérielle = 2,60 veineuse = 1,70 artérielle = 2	coma - stade 2, 0	0
3	Ley...	56 H	Hématémèse symptôme d'une sclérose hépatique éthylique atrophique	2/1	56,7	veineuse = 1,60 artérielle = 2,40	hypersomnie, confusion, fœtor hepaticus	
4	Bon...	53 F	Stéatose éthylique hypertrophique.	13/12	4	veineuse = 0,50 artérielle = 0,75	banaux, de la série éthyl	0
5	Chain...	58 F	1 ^{er} séj.: Sclérose hépatique hypertrophique anascitique éthylique. 2 ^{me} séj.: Hémorragie digestive favorisée par les corticoïdes	25/11 8/1 11/1	15 25	veineuse = 0,60 veineuse = 1,30 artérielle = 1,65	0 precoma	0 -
6	Pey...	33 H	1 ^{er} séj.: Hépatite infectieuse chronique cirrhogène. 2 ^{me} séj.: Splénectomie. Suites opératoires troubles par une poussée ictéro-ascitique.	9/11 27/11 5/12 15/12 1/4	15,1 13,25	veineuse = 1 veineuse = 1,20 artérielle = 2,15 artérielle = 1,80 veineuse = 1,25	0 hypersomnie discrète, torpeur, obnubilation 0 0	0 + + 0
7	Com...	60 H	Sclérose hépatique éthylique en poussée ictéro-œdémateuse, apparue au cours d'un épisode bronchitique infectieux.	24/1 26/1 4/2	25,9	veineuse = 1,65 artérielle = 2,60 artérielle = 2,60	torpeur, confusion amélioration transit coma - stade 2, puis 3	
8	Piv...	63 F	Stéatose hépatique éthylique ; cholecystite lithiasique	5/12 17/12	11,7	veineuse = 1,50 artérielle = 2,10 veineuse = 1 artérielle = 1,30	0	0
9	Chau...	64 H	Poussée ictérique de décompensation d'une stéatose hépatique éthylique hypertrophique anascitique.	12/10 16/10 22/10 4/11 19/11 7/12 12/12 21/12	28,2 29,3 36,7 34 36,6 38,8	 veineuse = 4,95 veineuse = 2,40	hypersomnie, agitation torpeur discrète amélioration torpeur, précoma coma - stade 2	
10	Bat...	60 H	Broncho-alvéolite chez un cirrhotique éthylique ; poussée œdémato-ascitique.	7/2 11/2 21/2 27/2	33,6 41,2 21,7	veineuse = 1,60 artérielle = 2,25 veineuse = 1,40 artérielle = 2,40 veineuse = 1,50 artérielle = 2,25	hypersomnie, confusion torpeur coma - stade 1, puis 2 0	

Autres signes neurologiques	Circonstances de survenue	Traitement	Evolution
0	Abcès du foie fissuré à la corticalité avec hémopéritoine ; abcès miliaries diffus.	Antibiotiques - K1, B1 B6 - Extraits de foie Hemisuccinate d'hydrocortisone Arginine - acide malique 3 fl. par jour	Ictère grave terminal
0	Hématémèses et moelenas coma post-hémorragique différé.	K1 - Coagulants - Lavements Néomycine - Glutamate d'arginine + Lucidril I. V Esidrex + Benzthiazide	Amélioration, puis guérison du coma hépatique ; mais, dans les suites, poussée ascitique qui réagit bien au traitement diurétique.
	Moelenas depuis 4 jours ; hématomèse avec état syncopal 24 h avant.	Lavement - Transfusions - K1 Néomycine - Coagulants - Arginine - acide malique 3 fl par jour.	Reprise de conscience transitoire après 48 h. Rechute avec aggravation rapide Exitus 3 jours après l'entrée
0	Dosage « témoin »		
0	Cirrhose sans troubles psychiques. Syndrome hémorragique (ecchymoses multiples) avec hématémèses déclenchées par aspirine + cortancyl	K1, B1B6, Extraits de foie - K1, B1B6, Néomycine, Coagulants Arginine - acide malique 3 fl. par jour	Amélioration rapide de l'état de conscience - apparition toutefois d'une poussée œdémateuse.
	Bilan pré-opératoire avant splénectomie ou anast. PC Poussée ictéro-œdémateuse post-opératoire : traitement diurétique. Interruption prématurée des perfusions d'arginine-acide malique.	Cortancyl, Mexocine, R 3193, Arginine - ac. malique 4 fl./j. Aldactone, Cortancyl Arginine - acide malique I. V. puis per os	Disparition de la somnolence sous l'effet des perfusions. Disparition des troubles neuro-psychiques avec la reprise des perfusions d'Arginine-ac. malique
0 Décès en hyperthermie	Affection broncho-pulmonaire inaugurant une décompensation de la cirrhose	Antibiotiques - K1, B1B6 - Extraits de foie Hemisuccinate d'hydrocortisone Diteriam Glutamate d'arginine, puis Arginine - acide malique.	Amélioration sensible des troubles de conscience avec l'Arginine-acide malique, puis rechute de l'état infectieux s'accompagnant bientôt d'un coma hépatique irréversible durant 18 j.
Tremblement éthylique	Dosages « témoins » Hypérammoniémie inexpiquée...		
	Poussée de décompensation d'une cirrhose sur terrain taré avec état dépressif	B1B6 - K1 - Delta-cortisone Glutamate d'arginine : 2, puis 3 fl par jour	Aggravation clinique et biologique (chute de la prothrombine et élévation des tests de floculation). Décès.
	Broncho-alvéolite trainante chez un sujet ayant déjà fait 4 séjours dans des circonstances identiques	Antibiothérapie - Madribon Extraits de foie - Hémisuccinate d'hydrocortisone - K1, B1B6 Heptamyl - Théophylline - Glutamate d'arginine	Aggravation Amélioration très lente. Conscience normale ; sortie après 2 mois d'hospitalisation.

Dans les cas présentés, nous observons une relative concordance des divers résultats sous réserve que les examens aient été faits le même jour, c'est-à-dire pour un même état clinique.

Le problème intéressant apparaît lorsqu'il existe une discordance entre deux des trois éléments suivants :

- état clinique,
- glutaminorachie,
- ammoniémie.

Nous ne pouvons pas faire état d'une expérience personnelle étendue à cause du petit nombre d'observations présentées sous cette rubrique, mais on peut a priori admettre que :

1^o *La constatation biologique au cours d'une cirrhose d'une élévation concordante de l'ammoniémie artérielle et de la glutaminorachie, même en l'absence de signes cliniques de coma hépatique, doit faire rechercher :*

- soit une hypertension portale avec tableau d'anastomose porto-cave, si les fonctions cellulaires hépatiques sont relativement conservées ;
- soit les indices d'une décompensation prochaine si les autres tests biologiques plaident en faveur d'une cirrhose.

2^o *La constatation d'un coma chez un cirrhotique sans élévation franche de la glutaminorachie doit faire rechercher, pour l'expliquer, un autre mécanisme que l'intoxication ammoniacale. La constatation d'une ammoniémie veineuse normale constitue un argument supplémentaire, moins valable toutefois que l'hyperglutaminorachie puisque l'ammoniémie veineuse peut être normale au cours d'une intoxication ammoniacale compensée par les processus de détoxication cellulaire (fixation de l'ammoniac sur l'acide glutamique, qui aboutit à la glutamine non toxique). Le dosage de l'ammoniémie artérielle (et éventuellement de la glutamine sanguine) apporte dans ce cas des précisions intéressantes : si toutes ces valeurs sont normales on est conduit de façon impérative à rechercher un coma par troubles hydro-électrolytiques ou par tout autre mécanisme ne mettant pas en jeu directement l'intoxication ammoniacale.*

3^o *Le problème le plus délicat se trouve posé dans les conditions suivantes : troubles neuro-psychiques avec glutaminorachie élevée sans modifications significatives des ammoniémies artérielle et veineuse. Ces cas sont a priori exceptionnels puisque nous ne les avons pas rencontrés dans notre étude ; on est fondé sur des arguments physio-pathologiques et techniques à accorder dans ce cas une plus grande valeur à l'élévation*

de la glutaminorachie puisqu'elle constitue a priori un stigmate plus fidèle de l'intoxication ammoniacale des centres nerveux. Il pourrait être intéressant dans l'avenir d'étudier de façon plus précise ces résultats dissociés ; peut-être pourrait-on mettre ainsi en évidence une sensibilité plus grande du tissu nerveux à l'intoxication ammoniacale. Il est en effet logique d'imaginer qu'en sa présence le tissu nerveux exprime sa souffrance plus rapidement que les autres tissus de l'organisme, au niveau desquels la « décompensation » peut être plus tardive.

SIXIÈME PARTIE

LES INDICATIONS DU DOSAGE DE LA GLUTAMINORACHIE

La grande simplicité technique, la sensibilité et la fidélité du dosage de la glutaminorachie en font un test biologique d'une haute valeur au cours des cirrhoses.

Seul l'inconvénient de la rachicentèse interdit de le proposer comme un examen de routine.

Nous le considérons comme particulièrement utile dans les cas suivants dont la liste, qui n'est certainement pas exhaustive, est donnée à titre indicatif :

1. Dans les cirrhoses, à titre diagnostique.

Tous les épisodes neuro-psychiques dont le mécanisme étio-pathogénique ne peut être perçu avec certitude à l'aide des seuls arguments cliniques : cirrhoses ascitiques traitées par les diurétiques, états subcomateux au cours d'une poussée de décompensation, distinction entre coma par ischémie cérébrale et coma post-hémorragique différé, malades calmés par les sédatifs ou les hypnotiques chez lesquels la somnolence peut avoir une origine médicamenteuse ou traduire une intoxication ammoniacale.

Dans tous ces cas la glutaminorachie précise rigoureusement le degré de l'intoxication ammoniacale et pousse à entreprendre le traitement correspondant (médications favorisant l'uréopoïèse hépatique : arginine, **acide malique....**)

2. Dans les comas hépatiques, à titre pronostique.

Nous avons noté dans certains cas que l'élévation de la glutaminorachie précédait l'apparition des signes cliniques. Dans les comas traités, la rétrocession plus rapide des signes cliniques ne doit pas faire interrompre le traitement avant le retour à la normale du taux de la glutaminorachie ; son élévation persistante

doit faire redouter une rechute, la reprise de son ascension faire réserver le pronostic.

3. Dans le diagnostic des hémorragies digestives.

Un de nos malades (obs. n° 25), qui avait un foie indemne, a présenté une hématomèse par gastrite médicamenteuse : il a gardé un taux de glutamine à 14,1 mg/100 ml. Comme cette observation en témoigne notamment, on peut considérer que l'élévation de la glutaminorachie après une hémorragie digestive est, au même titre que l'hyperammoniémie artérielle, un argument en faveur du rôle déterminant d'un facteur hépatique ou hépato-splénique dans l'apparition de cette hémorragie.

On sait en effet que l'épisode comateux peut être particulièrement fruste et bref, passer ainsi inaperçu alors que les stigmates biologiques, bien que transitoires, sont néanmoins plus durables. C'est en particulier le cas au decours des comas post-hémorragiques différés.

4. Dans les hypertensions portales.

Nous ne pouvons pas faire état d'expériences personnelles, mais plusieurs auteurs ont souligné l'utilité du dosage de la glutaminorachie dans la discussion d'une indication d'anastomose porto-cave (Whitehead, Gilon, Brandstaetter).

L'élévation anormale de la glutaminorachie au cours de l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée par voie orale selon la technique de Van Caulaert constitue un signe d'insuffisance hépato-cellulaire et doit faire redouter, d'après ces auteurs, l'apparition d'épisodes comateux post-opératoires.

CONCLUSIONS

I. — De très nombreuses études expérimentales et cliniques ont permis d'individualiser le rôle de l'intoxication ammoniacale dans la physiopathologie des troubles neuro-psychiques des cirrhoses du foie.

L'apparition de traitements de l'intoxication ammoniacale impose au thérapeute un diagnostic précis du mécanisme physiopathologique du coma.

L'étude du métabolisme de la glutamine révèle les rapports intimes de ce corps avec l'ammoniac dont il constitue la forme de fixation quasi exclusive dans le liquide céphalo-rachidien. L'élévation du taux de la glutamine apparaît donc directement proportionnelle à la concentration ammoniacale des centres nerveux.

II. — Différentes techniques de dosage ont été utilisées, leurs valeurs respectives sont discutées et une technique inspirée de Whitehead et Whittaker est intégralement décrite.

III. — L'étude de 83 dosages chez 53 malades nous a permis de mettre en évidence les faits suivants :

- La valeur moyenne obtenue avec cette technique chez les sujets témoins est 11 mg/100 ml de LCR avec 1 écart type de 3,1.
- Au cours des cirrhoses sans manifestations neuro-psychiques le taux moyen est de 15,05mg/100 ml de LCR avec 1 écart type de 1,83.
- Dans les comas qui ne relèvent pas de l'intoxication ammoniacale, tels que les comas par ischémie aiguë, ou les comas par troubles hydroélectrolytiques la glutaminorachie s'élève très modérément et ne constitue alors qu'un témoin non

spécifique de la souffrance cellulaire cérébrale. Dans ce groupe les taux relevés sont compris entre 21,45 et 24,9 mg/100 ml. de LCR.

- Par contre, la glutaminorachie est considérablement augmentée chaque fois qu'un processus d'intoxication ammoniacale peut être mis en cause : comme c'est le cas dans les :
 - comas post-hémorragique différés,
 - comas après traitement diurétique,
 - épisodes comateux accompagnant une poussée de décompensation de la cirrhose, les ictères graves.

Pour l'ensemble de ces cas, le taux moyen est de 40,71 mg/100 ml de LCR avec un écart-type de 6,54.

IV. — La glutaminorachie augmente au fur et à mesure de l'aggravation des troubles de conscience. Elle diminue, avec une certaine latence, lors de l'amélioration clinique — mais n'atteint son chiffre de base que plusieurs jours après la normalisation de l'état clinique.

Au cours d'une hémorragie digestive, l'élévation de la glutaminorachie est un argument en faveur du rôle déterminant d'un facteur hépatique ou hépatosplénique dans l'apparition de cette hémorragie.

V. — La valeur sémiologique respective des taux de la glutaminorachie dans le liquide céphalo-rachidien et de l'ammoniac dans le sang artériel et veineux est discutée ; pour la plupart des malades les résultats de ces deux examens sont concordants.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

Pr. M. GIRARD.

VU, LE DOYEN :

H. HERMANN.

VU et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 Mai 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU
CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS (R. D.) and FOLEY (J. M.). — « Neurological disorders associated with liver disease », *Ass. Res. Nerv. and Ment. Dis. Proc.*, 1953, **32**, 198-237.
2. ADAMS (R. D.) and FOLEY (J. M.). — « Neurologic changes in the more common types of severe liver diseases », *Trans. Amer. Neurol. A.* 1949, **74**, 217.
3. AIMARD (M. G.). — « Contribution à l'étude de l'encéphalopathie porto-cave ». *Thèse Lyon* 1959 et *Journ. Méd. Lyon* 1960, **49**, 233; **49**, 283.
4. AMATUZIO (D. S.) and NESBITT (S.). — « Study of pyruvic acid in blood and spinal fluid of patients with liver disease, with and without hepatic coma », *Journ. of Clin. Inv.*, 1950, **29**, 1486-90.
5. AMATUZIO (D. S.), STUTZMAN (F.), SHRIFTER (N.) and NESBITT (S.). — « Study of serum electrolytes (Na, K, Ca, P) in patients with severely decompensated portal cirrhosis of liver », *Lab. Clin. Med.* 1952, **39**, 26-29.
6. BACH (S. T.) and SMITH (M.). — « Role of glutamine in urea synthesis. » *Nature* 1955, **176**, 1126-7.
7. BALO and KORPASSY (B.). — « Encephalitis of dogs with Eck fistula fed on meat » *A.M.A., Arch. Path.*, Chicago 1932, **13**, 80-7.
8. BASTIAN (H. C.). — « Paralyses, Cerebral, Cerebral, Bulbar and Spinal », London, 1886.
9. BENHAMOU (J. P.), HARTMANN (L.) et FAUVERT (R.). — « Le coma hépatique transitoire, clinique et biologique », *Presse Med.*, 1955, **63**, 1451-54 et 1495-96.
10. BESSMAN (S. P.) and BESSMAN (A. N.). — « Cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with hypothesis for mechanism of hepatic coma », *Journ. Clin. Invest.*, 1955, **34**, 622-28.
11. BESSMAN (S. P.) and BESSMANN (A. N.). — « Ammonia poisoning of hepatic coma. Cerebral arteriovenous aminoacids levels », *Federation Proc.*, 1954, **13**, 336.
12. BESSMANN (S. P.) and BRADLEY (J. E.). — « Uptake of ammonia by muscle. Its implications in ammoniogenic coma », *New. Engl. Journ. of Med.*, 1955, **253**, 1143-47.
13. BIOCHEMISTRY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. — Comptes rendus du 4^e Congrès International de Biochimie (1958), *Pergamon Press*, 1959.
14. BIZOLLON (C.-A.). — « Contribution à l'étude du dosage de l'ammoniac dans les milieux biologiques ». *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Lyon, 1959, n° 468.
15. BOLLMAN (J. L.) and MANN (F. C.). — « Effect of removal of liver on ammonia formation », *Am. J. of Physiol.*, 1950, **92**, 92.
16. BOLLMAN (J. L.) and MANN (F. C.). — Physiology of impaired liver. » *Ergeb. d. Physiol.* 1936, **38**, 445-92.
17. BOULANGER (P.) et OSTEUX (R.). — « Méthode de dosage de la glutamine dans le plasma sanguin », *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, **31**, 1290.
18. BRANDSTAETTER (S.) and BARZILAI (D.). — « Glutamine estimation in C.S.F. in liver disease », *Am. J. of Digest Diseases*, 1960, **5**, 945-60.

19. BRETTE (R.). — « Le coma hépatique et son traitement », *Rev. Lyon. de Méd.*, 1958, n° spécial, 293.
20. BRETTE (R.), TISSOT (A.), FRANÇOIS (B.), MILLE CILLE et PELLET. — « L'ammoniémie au cours des cirrhoses hépatiques. Intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique », *Rev. Lyon. de Méd.*, 1961, **10**, 899-908.
21. CACHERA (R.). — « Coma hépatique : sa physiopathologie, son traitement par l'acide glutamique », *Ent. de Bichat*, 1955, **121**, 127-32.
22. CACHERA (R.). — « Le coma hépatique », *Sem. des Hôp. de Paris*, 1955, **31**, 1542-52.
23. CACHERA (R.), DARNIS (F.) et LUBETZKI (J.). — « Le fonctionnement du rein dans les cirrhoses », *Ann. de Méd.*, 1954, **55**, 467-542.
24. CACHIN (M.). — « Le traitement du coma hépatique », *La Clinique*, 1961, **555**, 13-20.
25. CACHIN (M.). — « L'encéphalopathie porto-cave », *Presse Méd.*, 23 mai 1959, **67**, 1031.
26. CACHIN (M.), DURLACH (J.) et BLASS. — « Les acides aminés du sérum en pathologie hépatique », *Sem. des Hôp. de Paris*, 1952, **28**, 3231-38.
27. CACHIN (M.), ROUX (P.) et ESCARAYAGE (M.). — « Le coma hépatique », *Concours Médical*, 1954, **76**, 4305-12.
28. CARFAGNO (S. C.), DERORATIUS (R. F.), THOMPSON (C. M.) and SCHWARTZ, (H. P.). — « Hepatic coma : laboratory and pathologic study », *New England J. of Med.*, 1953, **249**, 303-9.
29. CAROLI (J.) et COLONNA (D.). — « Démembrement du coma hépatique », *Entretiens de Bichat, médecine*, 1955, 121-26.
30. CAROLI (J.), DARNIS (F.), FAUVERT (J.), HAMBURGER (J.) et LÉGER. — « Comas hépatiques curables », « Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital Bichat », *Presse Méd.*, 1958, **79**, 1775-77.
31. CEDRANGOLO (F.). — « Biochimie de l'acide glutamique », *Annales pharmaceutiques françaises*, 1959, **17**, 368-97.
32. COLONNA (D.). — « Essai de démembrement du coma hépatique, Thèse Méd., Paris 1955.
33. CONTAMIN (F.). — « L'encéphalopathie porto-cave », *Presse Méd.*, 1959, **67**, 1007-10.
34. CONWAY (E.) and COOKE (R.). — « Blood ammonia », *Bioch. Journ.*, 1939, **33**, 457-78.
35. DAVIES (R. E.) and KREBS (H. A.). — « Biochemical aspects of the transport of ions by nervous tissue », *Biochem. Soc. Symposia n° 8, Metabolism and Function in nervous tissue, Cambridge University Press*, 1952, P. 77.
36. DAXSON (A. M.), DEGROOTE (J.), ROSENTHAL (W. A.) and SHERLOCK (S.). — « The effect of diamox on ammonia metabolism in liver diseases », *Clin. Sc.*, 1957, **16**, 413.
37. DECOURT (J.). — « Le coma hépatique », *Rev. Lyon. de Méd.*, 1955, **4**, 107-18.
38. DELORME (M.-L.). — « Dosage de la glutamine », *Path. Biol.*, Janvier 1961, 153.
39. DE MAIO (D.) e MADEDDU (A.). — « Glutamina ed epilessia », *Archivio per le scienze mediche*, 1960, **109-5**, 396-414.
40. DENT (C. E.) and WALSCHKE (M.). — « Aminoacids pattern in hepatic coma », *Ciba foundation symposium*, 1951, p. 22.
41. DENT (C. E.) and WALSHE (J. M.). — « Liver disease », *Ciba foundation symposium*, J. et A. Churchill L.T.D., London, 1951, p. 22.
42. DINTZIS (R. F.) and HASTING (A. B.). — « The effect of antibiotics on urea breakdown in mice », *Proc. Nat. Acad. Sciences*, 1953, **39**, 571.

43. DU RUISSEAU (J. P.), GREENSTEIN (J. P.), WINITZ (M.) and BIRNBAUM (S. M.). — « Studies on the metabolism of aminoacids and related compounds in vivo Blood ammonia and urea levels following intraperitoneal administration of amino acids and ammonium acetate, and the effect of arginine addition », *Arch. biochem.*, 1956, **64**, 355; *Arch biochem. and Biog.*, 1951, **188**, 193.
44. ELLIOTT (T. R.) and WALSHE (F. M. R.). — « The babinski, or extensor from of plantar response in toxic states », *Lancet*, 1925, **1**, 65-8.
45. FABIANI (P.), BOULU (S.) et LAINE (F.). — « L'ammoniémie », *Presse Méd.*, 1958, **66**, 138-9.
46. FAHEY (J. L.). — « Toxicity and blood ammonia rise resulting from intravenous aminoacid administrad in man : the protective effect of L. arginine », *Amer. J. of physiology*, 1957, **36**, 1647.
47. FAHEY (J. L.) and PERRY (R.). — « Blood ammonia elevation and toxicity from intraveinuous L. aminoacids administration to dogs : protective role of L. arginine », *Amer. J. of physiology*, 1958, **192**, 311.
48. FAZEKAS (J. F.), TICKTIN (H. E.), EHRLMANTRAUT (W. R.) and ALMAN (R. W.). — « Cerebral metabolism in hepatic insufficiency », *Amer. Journ. of Med.*, 1956, **21**, 843.
49. FIESSINGER (N.). — « Le syndrome d'intoxication cérébroméningée au cours des cirrhoses », *Rev. Gén. de Clin. et de Thérap.*, 1931, **45**, 657-660.
50. FIESSINGER (N.), GAJDOS (A.) et PANAYOTOPOULOS (E.). — *Ann. de Méd.*, 1937, **41**, 345.
51. FIESSINGER (N.), MICHAUX (L.) et HERBAIN (M.). — « Les troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique. Essai clinique et pathogénique - Méningites toxiques et polypeptidorachie », *Rev. de Méd.*, 1930, **47**, 819, 842.
52. FOLIN (D.) and DENIS (W.). — « Origine and signifiacnce of ammonia in the portal blood », *J. of Biol. Chem.*, 1912, **11**, 161-67
53. FRANÇOIS (B.), BRETTE (R.), Mlle CILLE et TISSOT-FAVRE (A.). — « La clearance de l'ammoniaque. Interprétation des épreuves d'hyperammoniémie provoquée », *Path. Biol.*, 1962, **10**, 1681-92.
54. FRERICHS (F. T.). — « Traité des maladies du foie, des vaisseaux et des voies biliaires », *New Sydenham Society*, London, 1860, 1 vol. - Trad. française : Baillière Ed., Paris, 1877, 3^e Ed.
55. GABDZA (G. S.), PHILLIPS (G. B.) and DAVIDSON (C. S.). — « Reversible toxic manifestation in patients with cirrhosis of the liver given cation exchange resins », *New Engl. J. of Med.*, 1952, **246**, 124-30.
56. GAUSTAD (V.). — « Transient hepatargy », *Acta Med. Scand.*, 1949, **135**, 354-63.
57. GILBERT (A.) et CARNOT (P.). — « Les fonctions hépatiques », Masson Ed., Paris 1902, 1 vol.
58. GILON (E.), SZEINBERG (A.), TAUMAN (G.) and BODONYL (E.). — « Glutamine estimation in C.S.F. in cases of liver cirrhosis and hepatic coma », *J. Lab. Clin. Med.*, 1959, **53**, 714-19.
59. GIRARD (M.), DORCHE (J.), REVILLARD (J.-P.), BEL (A.), VALLON (C.), Mlle NYSSEN et MINAIRE (Y.). — « La glutaminorachie au cours des cirrhoses du foie. Valeur séméiologique de ses modifications dans les « encéphalopathies hépatiques », *J. de Méd. de Lyon*, 1962, n° 1017, 1303-38.
60. GREENE (C.). — « Liver and biliary tract », *Arch. Int. Méd.*, 1941, **67**, 867-88.

61. GREENSTEIN (J. P.), WINITZ (M.), GULLINO (P.), BIRNBAUM (S. M.) and OTEY (M. C.). — « Studies on the metabolism of amino-acids and related compounds in vivo. Prevention of ammonia toxicity by arginine and related compounds », *Arch. Bioch.*, 1956, **64**, 342.
62. HAHN (M.), MASSEN (O.), NENCKI (M.) und PAWLOW (J.). — « Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvenen und der Pfortader und ihre Folgen für den organismus », *Arch. Eper. Path. und Pharmakol.*, 1893, **32**, 161-21.
63. HAMBURGER (J.) et MATHE (G.). — « Le métabolisme de l'eau », Flammarion Ed, Paris. 1952, 1 vol.
64. HELLE (D.). — « Les accidents d'hyponatrémie majeure au cours des cirrhoses alcooliques ». *Thèse méd.*, Paris 1962.
65. HUGOUNENQ (L.) et FLORENCE (G.). — « Notes de laboratoires sur les dérivés de quelques acides aminés », *Bull. Soc. Chim. Biol.*, Paris 1921, **3**, 283-5.
66. JOLY (J.). — « Etude clinique, biologique et thérapeutique des comas hépatiques et des insuffisances hépatiques graves ». *Thèse*, Lyon 1955, Imp. Beaux-Arts, Ed., 115 p.
67. KIRK (E.). — « Aminoacids and ammonia metabolism in liver disease », *Acta Med. Scand.*, 1936, suppl. **77**, 89-115.
68. KLINGMULLER (V.). — « Biochemie, physiologie und klinik der glutaminsäure », *Cantor Ed.* 1955, 312 p.
69. KREBS (H. A.). — « Metabolism of amino-acids. Synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia; enzymatic hydrolysis of glutamine in animal tissue », *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1951-69.
70. KREBS (H. A.) and CHAPTER. — « Urea synthesis in the enzymes », *N.Y. Acad. Press Inc.*, 1952, **2**, 2.
71. LABADIE (P.). — « Etude biologique des encéphalopathies porto-caves », *Rev. du Prat.*, 1961, **11-12**, 1283-92.
72. LABBÉ (M.) et BITH (H.). — « L'aminocidurie provoquée et le diagnostic de l'insuffisance hépatique », *Bul. et Mem. Soc. Méd. Hôp.*, Paris 1913, **36**, 510-16 et 701-8.
73. LABBÉ (M.), NEPVEUX (F.) et HEJDA. — « L'ammoniac du sang humain à l'état normal et dans les états pathologiques », *C. R. Soc. Biol. Acad. Sci.*, 1929, **188**, 738-40.
74. LABORIT et COLL. — « Le métabolisme de l'ammoniac et ses perturbations. Importance thérapeutique des sels de l'acide aspartique », *Presse Méd.*, 1958, **93**, 2125-28.
75. LAJTHA (A.), BERL (S.) and WAELSH (N.). — « Metabolism of glutamic acid. », *J. Neurochem.*, 1959, **5**, 322.
76. LANCEREUX (E.). — « Traité des maladies du foie et du pancréas », *Douin Ed.*, Paris, 1899, 1 vol.
77. LEHMANN (J.-P.). — « Contribution à l'étude de l'insuffisance hépatique grave et de son traitement par les perfusions de glutamate et la cortisone ». *Thèse méd.*, Paris, 1955, n° 1119.
78. LEUTHARDT (F.). — *Helv. Chim. Pharmacol.*, 1949, **32**, 1137.
79. LICHTMANN (S.S.). — « Diseases of the liver, gall bladder and bile ducts », London 1949, 2 nd Ed.
80. LUDEWIG (S.). — « Glutamine, glutamic acid and gamma-amino butyric acid in C.S.F. », *A.M. A. arch. Neur. Psy. Chic.*, 1953, **70**, 268-70.
81. MC DERMOTT (W.) and ADAMS (R.). — « Episodic stupor associated with Eck fistula in human, with particular reference to metabolism of ammonia », *J. of Clin. Invest.*, 1954, **33**, 1-9.

82. MC DERMOTT (W.) and ADAMS (R. D.). — « Eck fistula, a cause of episodic stupor in human », *J. of Clin. Inv.*, 1953, **32**, 587.
83. MC DERMOTT (W.), ADAMS (R. D.) and RIDDEL (A. G.). — « Ammonia metabolism in man », *Annals of surgery*, 1954, **140**, 539-63.
84. MC DERMOTT (W.), HENNEMAN (D. H.) and LAUMONT (C.). — « Metabolic effects of glutamic acid and arginine in hepatic coma with hyperammonemia », *J. of Clin. Inv.*, 1957, **36**, 913.
85. MANN (F. C.). — « The effects of the complete and partial removal of the liver », *Medecine*, 1927, **6**, 419.
86. MANN (J. D.), BOLMAN (J. L.), HUIZENGA (K. A.), FARRART (J.) and GRIDLEY (J. H.). — « Blood ammonia experimental and Clinical study in absoramities of the liver and portal circulation », *Gastro. Ent.*, 1954, **27**, 99.
87. MANN (F. C.) and MAGATH (T. B.). — « The production of chronic liver insufficiency », *Amer. J. of Physiol.*, 1922, **59**, 485.
88. MARTINI (G. A.), PHEAR (E. A.), RUBNER (B.) and SHERLOCK (S.). — « The bacterial content of the small intestine in normal subjects and in liver disease. Relation to methionine toxicity », *Clin. Sciences* 1957, **16**, 35-61.
89. MEISTER (A.). — « Le métabolisme de la glutamine », *Physiol. Rev.*, 1956, **36**, 103-27.
90. MENTZER (Ch.). — « Considérations sur le métabolisme intermédiaire de l'acide glutamique dans ses rapports avec la clinique », *Path. Biol.* 1955, **6**, 304-8.
91. MOISSONIER (S.). — « Etude de la toxicité des sels ammoniacaux et du mécanisme de leur action thérapeutique », *Thèse*, Paris 1921, n° 540.
92. MORGAGNI (G. B.). — « De sedibus et causis morborum », *Trans. B. Alexander*, London 1761.
93. MOSSE. — « L'ictère grave ». *Thèse*, Paris, 1879.
94. MUNKVAD (J.) and VESTERDAL (J.). — « Plasma glutamine and glutamic acid in children with brain diseases as compared with normal children », *Acta Paediatrica*, 1954, **43**, 320.
95. NAJARIAN (J. S.) and HARPER (H. A.). — « A Clinical study of the effect of arginine on blood ammonia », *Amer. J. of Med.*, 1956, **21**, 832.
96. NAJARIAN (J. S.) and HARPER (H. A.). — « Comparative effect of arginine and monosodium glutamate on blood ammonia », *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, **92**, 560.
97. NASH (T. P.) and BENEDICT (S. R.). — « The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism », *J. of Biol. Chem.*, 1921, **48**, 463.
98. NENCKI (M.) PAWLOW (J. P.) and ZALESKI. — « Ueber dem Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe die Harnstoffbildung bei den Säugethiern », *Arch. fur Exper. Path. und Pharmacol*, 1895, **37**, 26-51.
99. NESMOZ (S.). — « Contribution au traitement du coma hépatique dans les cirrhoses alcooliques par le glutamate d'arginine », *Thèse méd.*, Lyon 1963.
100. PARNAS (J. K.). — « Ueber Ammoniakgehalt und Ammoniakbildung im Bute », *Bioch. Zeit.*, 1926, **173**, 224-48.
101. PARNAS (J. K.). — « Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant ? », *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, 76-90.
102. PATEK (A. J.) et coll. — « Dietary treatment of cirrhosis of liver », *Journ. of Amer Med. Assoc.*, 1948, **138**, 543-49.

103. PERRAULT (M.) et CLAVEL (B.). — « Données récentes sur le coma hépatique », *Progrès Médical*, 1956, **84**, 172-79.
104. PERRAULT (M.) et CLAVEL (M.). — « Entretiens de Bichat », *Exp. Scient. Franç.*, Edit., 1954, p. 133.
105. PERRAULT (M.) et DRY (J.). — « L'acide glutamique et ses dérivés » *Théprais*, 1961, **16**, 411-20.
106. PHEAR (E. A.) and RUBNER (B.). — « The in vitro production of ammonium and amines by intestinal bacteria in relation to nitrogen toxicity as a factor in hepatic coma », *British. Journ. Exper. Path.*, 1956, **37**, 253.
107. PHILLIPS (G. B.), SCHWARTZ (R.), GABUDZA (G. J.) and DAVIDSON (G.S.). — « The syndrome of impending coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances », *New England Journ. of Med.*, 1952, **247**, 239-46.
108. POLONOVSKY (H.), BOULANGER (P.) et BIZARD (G.). — « Formation d'ammoniaque aux dépens d'acides aminés dans le rein du chien in vivo », *C. G. Acad. des Sc.*, 1934, **198**, 1815-17.
109. RICHTER (D.), DAWSON (R. M. C.) and REES (L.). — « Ammonia and glutamine content of brain », *J. mental Sci.*, 1949, **95**, 148-152; *J. Biol. Chem.*, 1948, **176**, 1199-1210.
110. RIDDEL (A. G.), KOPPLE (P. N.) and Mc DERMOTT (W.). — « Etiology of meat intoxication », in *Eck fistula dog*, *Surgery*, 1954, **36**, 675-84.
111. RIDDEL (A. G.) and Mc DERMOTT (W.). — « Hepatic coma », *Lancet*, 1954, **1-266**, 1263-67.
112. SCHIAVINI (A.) and NEBBIA (L.). — « Aminoacides des liquides biologiques, recherche au moyen de la chromatographie sur papier », *Minerva Pediat.*, 1956, **8**, 102; et *Minerva Med.*, 1956, **37**, 1082.
113. SCHWARTZ (R.), PHILLIPS (G. B.), GABUDZA (J.) and DAVIDSON (C. S.). — « Blood ammonia and electrolytes in hepatic coma », *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, **42**, 499-588.
114. SCHWARTZMANN (U.). — « Glutamine et ammonium au cours du coma hépatique », *Arch. Mal. App. Digest.*, 1956, **45**, 32-44.
115. SCHWERIN (P.), BESSMANN (S. P.) and WAELECH (H.). — « The uptake of glutamic acid and glutamine by brain and other tissues of the rat and mouse », *J. of Biol. Chem.*, 1950, **184**, 37-44.
116. SEEGMILLER (J. E.), SCHWARTZ (R.) and DAVIDSON (C. S.). — « The plasma ammonia and glutamine content in patients with hepatic coma », *J. Of Clin. Invest.*, 1954, **33**, 984-88.
117. SESSION (J. T.), MICKEL (M. P.), BUCCARD (J. C.) and INGELFINGER (F. J.). — « The effect of barbiturates in patients with liver disease », *J. of Clin. Inv.*, 1954, **33**, 1116-27.
118. SHERLOCK (S.). — « Pathogenesis and management of hepatic coma », *Am. J. of Med.*, 1958, **24**, 805-13.
119. SHERLOCK (S.), SUMMERSKILL (W. H. J.) and DASSON (A. M.). — « Treatment and prognosis of hepatic coma », *Lancet*, 1956., **2**, 689-97.
120. SHERLOCK (S.), SUMMERSKILL (W. H. J.), WHITE (K. P.) and PHEAR (E. A.). — « Portal systemic encephalopathy : neurological complications of liver disease », *Lancet*, 1954, **2**, 453-57.
121. SNELL (A. M.) and BUT (M. R.). — « Hepatic coma. Observations bearing on its nature and treatment », *Tr. A. Am. Phys.*, 1941, **56**, 321-29.

122. SPECK (J. F.). — « Enzymic synthesis of glutamine », *J. Biol. Chem.*, 1947, **168**, 403-4.
— « Synthesis of glutamine in pigeon liver dispersions », *J. Biol. Chem.*, 1949, **179**, 1387-1403.
— « Enzymatic synthesis of glutamine ; a reaction utilizing adenosine triphosphat. », *J. Biol. Chem.*, 1949, **179**, 1405-26.
123. STAHL (J.). — « Le mécanisme des troubles nerveux d'origine hépatique et portale », *Presse Méd.*, 1955, **63**, 74.
124. STAHL (J.), BOCKEL (R.), IMLER (M.), KURTZ (D.) et ROHMER (F.). — « Etude comparée de l'ammoniémie artérielle et veineuse dans la cirrhose », *Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol.*, 1959, **5-4**, 447-53.
125. STERN (J. R.), EGGLESTON (L. V.), HEMS (R.) and KREBS (H. A.). — « Glutamic acid accumulation in isolated cerebral tissue », *Bioch. J.*, 1949, **44**, 410.
126. TAKAGAKI (G.). — « Ammonia formation and glutamic acid in brain », *Bioch. J.*, 1955, **42**, 131.
127. TERNER (C.), EGGLESTON (L. V.) and KREBS (H. A.). — « Role of glutamic acid in transport of potassium in brain and retina », *Bioch. J.*, 1950, **47**, 139.
128. TICKTIN (H. E.), FAZEKAS (J. F.) and EVANS (J. M.). — « Ammonia intoxication in patient with congestion heart failure, receiving ammonium chloride orally », *New Engl. J. of Med.*, 1956, **255**, 905-7.
129. TIGERMAN (H.) and MACVICAR (R. W.). — « Glutamine, glutamic acid, ammonia administration and tissue glutamine », *J. of Biol. Chem.*, 1951, **189**, 793-99.
130. TOWER (D. B.). — « Neurochemistry of epilepsy », *Springfields, Charles C; Thomas Publ.*, U.S.A., 1960.
131. TRAEGER (H. S.), GABUDZA (G. J.), BALLOU (A. J. N.) and DAVIDSON (C. S.). — « Blood ammonia concentration in liver disease and liver coma », *Metabolism*, 1954, **3**, 99-109.
132. TSUKADA (Y.) and TAKAGAKI (G.). — « Ammonia formation systems in brain tissue », *Nature*, 1954, **173**, 1138-39.
133. TYOR (M. P.), OWEN (E. E.), BERRY (J. N.) and FLAGANAN (J. F.). — « The relative role of extremity, liver and kidney, as ammonia receivers and donors in patients with liver disease », *Gastroenterology*, 1960, **39**, 420-3.
134. UUBA (R.). — « Significance of glutamic acid in metabolic processes in the rat brain during physical exercise », *Nature*, 1955, **176**, 1258.
Physiol. Bohemoslov, 1954, **3**, 122.
135. VAN CAULAERT (C.) et DEVILLER (C.). — « Ammoniémie expérimentale après ingestion de chlorure d'ammonium chez l'homme à l'état normal et pathologique », *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **3**, 50-2.
136. VAN CAULAERT (C.), DEVILLER (C.) et HALLF (M.). — « Contribution à l'étude de la cirrhose de Laennec. Toxicité de l'ammoniaque », *Presse Méd.*, 1933, **41**, 217-8.
137. VAN CAULAERT (C.), DEVILLER (C.) et HOFSTEIN (J.). — « Epreuve de l'ammoniémie provoquée : répartition de l'ammoniac dans le sang et dans les humeurs », *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **3**, 737-8.
138. VAN SLYKE (D. D.) and HILLER (A.). — « Application of Sendroy's iodometric chlorid titration to protein containing fluids », *J. of Biol. Chem.*, 1947, **167**, 107-24.
139. VAN SLYKE (D. D.) and NEILL (J. M.). — « Determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement », *J. of Biol. Chem.*, 1924, **61**, 523-73.

140. VARAY (A.). — « Biochimie de l'hypertension portale », *Presse Méd.*, 1958, **66**, 1384-85.
141. VARAY (A.). — « Valeur de l'ammoniémie au cours des affections hépatiques », *Gastroenterologica*, 1957, **87**, 191-208.
142. VARAY (A.), CROSNIER (J.) et MASSON (J.). — « Etude critique de l'ammoniémie au cours des affections hépatiques », *Arch. Mal. App. Digest.*, 1956, **45**, 5-31.
143. VILLARET (M.). — « Thèse, Paris, 1906.
144. WAELSCH (H.). — « Glutamic acid and cerebral function », *Advances in Protein Chemistry*, N.Y., Acad. Press, 1951, **6**, 299.
145. WAELSCH (H.). — « Nitrogen metabolism in brain », in *The biology of mental health and disease*. New York, Hoeber Publ., 1951.
146. WAELSCH (H.). — « Metabolism of proteins and aminoacids metabolism of the nervous system », *Richter Publ., Pergamon Press*, London, 1957.
147. WAELSCH (H.) - in ELLIOTT (K.A.C.), PAGE (I. H.) and QUASTEL (J. H.). — « Metabolism of glutamic acid and glutamine », *Neurochemistry, the chemical dynamics of brain and nerve*, Charles C. Thomas Publ., U.S.A., 1955. *Lancet*, 1949, **2**, 1.
148. WAELSCH (H.), SCHWERIN (P.) and BESSMAN (S. P.). — « Function of the system glutamic acid-glutamine in brain metabolism », *Fed. Proc.*, 1949, **8**, 264.
149. WALSH (J. M.). — « Hepatic coma », *Postgrad. Med. J.*, 1956, **32**, 467.
150. WALSCHE (J. M.). — « Disturbances of aminoacids metabolism following liver injury. Study by means of paper chromatography », *Quart. J. of Med.*, 1953, **22**, 483-505.
151. WALSCHE (J. M.). — « Effect of glutamic acid on coma of hepatic failure », *Lancet*, 1953, **1**, 1075-77.
152. WALSCHE (J. M.). — « Observations on symptomatology and pathogenesis of hepatic coma », *Quart. J. of Med.*, 1951, n° spec. 20, 421-38.
153. WEBSTER (L. T.) and DAVIDSON (C. S.). — « Sources of blood ammonia after feeding protein to patients with hepatic cirrhosis », *J. of Clin. Inv.*, 1956, **35**, 742.
154. WEBSTER (L. T.) and DAVIDSON (C. S.). — « Production of impending coma by a carbonic anhydrase inhibitor : diamox », *Proc. Exper. Biol. and Med.*, 1956, **91**, 27-31.
155. WEIL-MALHERBE (H.). — « Metabolism of glutamic acid in brain », *Bioch. J.*, 1936, **30**, 665-76.
156. WEIL-MALHERBE (H.). — « Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue », *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 549-68.
157. WEIL-MALHERBE (H.) and GREEN (L. M.). — « Ammonia formation in brain », *Bioch. J.*, 1955, **61**, 210-24.
158. WEIL-MALERBE (H.) and GREEN (L. M.). — « Observations on tissue glycolysis », *Bioch. J.*, 1938, **32**, 2257-75.
159. WHITE (L. P.), PHEAR (N. A.), SUMMERSKILL (W.H.J.) and SHERLOCK (S.). — « Ammonium tolerance in liver disease. Observations based on catheterization of hepatic vein », *J. of Clin. Inv.*, 1955, **34**, 158-68.
160. WHITEHEAD (F. P.) and WHITAKER (S.R.F.). — « A method for determination of glutamine in cerebrospinal fluid and the results in hepatic coma », *Brit. J. Clin. Path.*, 1955, **8**, 81-84.
161. WIELAND (T.), PFLEIDERER (G.) und SANDMANN (B.). — *Bioch. Zeit.*, 1958, **330**, 198.

II - CLASSEMENT PAR MATIÈRES

(les numéros renvoient aux références correspondantes du classement alphabétique par auteurs.)

A - Données biochimiques, métabolismes.

- 1 - des acides aminés, de l'acide glutamique... : 4, 7a, 13, 26, 31, 35, 40, 43, **48**, 57, 63, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 80, 84, **90**, 105, 113, 115, 125, 126, 127, 130, 134, 140, 144, 145, 146, 150, 155, 156, 158
- 2 - de l'ammoniac : **71**, 73, 74, 81, 83, 97, 100, 101, 108, 113, 114, 116, 129, 132, 133, 157.
- 3 - de la glutamine : 6, 7a, 31, **68**, 69, 78, 80, 89, **89a**, 114, 115, 116, 122, 129, 134a, **147**, 148, 158a.

B - Données expérimentales : 7, 15, 16, 42, 43, 47, 55, 55a, 62, 82, 83, 86, **87**, 83, 91, 98, **105a**, 107, 110, 117, 135, 137, 138, 153, 154, **159**.

C - Etudes concernant les encéphalopathies hépatiques.

- 1 - Aspects physiopathologiques : 10, **11**, 12, 23, 36, 52, 88, **106**, 118, 121, 123, 128, 136, 152.
- 2 - Aspects cliniques : 1, **2**, 5, 8, **9**, 22, 27, 28, **29**, 30, 32, 41, 44, 49, 51, 54, 56, 60, 64, 66, 76, 79, 86, 92, 93, 103, 112, 121, 124, 143, 149, 152.
l'encéphalopathie porto-cave : **3**, 25, 33, **120**.
- 3 - Données thérapeutiques : **19**, **24**, 46, 61, **59a**, 61, 66, 74, 77, 84, 91, 95, 96, **99**, 102, 119, 121, 151.

D - Etudes concernant les dosages.

- 1 - Données techniques
 - Divers : 52a, 112, 138, 139
 - Dosages de l'ammoniac : **14**, **34**, 45, 109, **124**.
 - Dosages de la glutamine : 17, 38, **59**, 109, **160**.
- 2 - Données cliniques
 - et ammoniémie : 11, **20**, **53**, 72, **27a**, 59b.
 - et glutaminorachie : **18**, **27a**, 39, 58, **59**, 94, **107a**, 115a, **142a**,
 - et glutaminémie : 59b, 59c

ADDENDA

BIBLIOGRAPHIE

- 7a. BANN (I) et POPP (I) — « Le métabolisme de l'acide glutamique et de la glutamine dans les tissus normaux et néoplasiques. » - *Bull. Ass. Franç. Cancer.*, 1960, **47**, 108-18.
- 27a. CAESER (J) — « Levels of glutamine and ammonium and the pH of the C.S.F. and plasma in patients with liver disease. » *Clin. Sci.* 1962, **22**, 33-41.
- 52a. FOSS (O. P.) — « On the détermination of glutamin and glutamic acid in urine by a modification of Krebs' method. » — *Scand. J. of Clin. and Lab Inv.* 1953, **5**:4, 334-42.
- 53a. FREI (J) and LEUTHARDT (F) — « La synthèse biologique de la glutamique et les mitochondries. » - *Schweiz Med Wchnschr.* 1950, **80**, 179-80.
- 55a. GAEVSKALA (M. S.), NOSOVA (E.A.) — « Effect of hypothermia on the content of ammonia and glutamine in the cerebral cortex in agony and following resuscitation. » - *Ukr. Biokhim Zh.* 1961, **33**, 407-19.
- 59a. « Glutamine and arginine tréatment of ammoniémia toxicity. » *Nutrit. Rev.* - 1957, **15**, 314-5.
- 59b. GORDON (B. G.) — « Ammonia and glutamine in atrophic liver cirrhosis before and after porto-caval anastomosis » - *Biul. Eksp. Biol. Med. (Moskva)*, 1956, **41** (4), 47-9.
- 59c. GORDON (B.G.), SHEPELEV (M.V.) — « Ammonia and glutamine in the blood in various types of anastomosis following stenosis and total ligation of the portal vein. » - *Biul. Eksp Biol Med. (Moskva)* 1956, **42**, 23-8
- 89a. MEISTER (A.) and DOWNEY (P.F.) — « Evidence for participation of vit. B6 in glutamine alphaketo acid transamination-deamidation reaction. » *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1956, **91**, 46-52.
- 105a. PERTSEVA (M.N.) — « Ammonia and glutamine contents with brain tissue in cerebral anemia induced by ligation of the carotid arteries. » *Biul. Eksp. Biol. Med. (Moskva)* 1958, **46**, 63-7.
- 107a. PICCALUGA (A. J.), LAPLACETTE (R. M.), RUBIO (H. H.), and BOSCHETI (J.) — « Value of the détermination of glutamine in C.S.F. in hepatic disease. » *Prensa Med. Argent.* 1962, **49**, 430-4.
- 115a. SCOTT (T.G.) « High glutamine levels in xanthochromic C.S.F. » *Clin. Chim. Acta Amst.* 1958, **3**, 343-8.
- 134a. URBA (R.) — « Ueber die Beteiligung des Glutamins an den Restitutions prozessen. » *Physiol. Bohemoslov.* 1956, **5**, 257-68.
- 142a. VELASCO (M.) e DUCCI (H.) — « Determinacion de la glutamina en el liquido céfalorraquideo en il diagnostico del coma hepático. », *Rev. Med. de Chile* 1957, **85**, (2), 193-5 et 1961, **89**, 767-71.
- 158a. WESTFALL (B.B.), EVANS (V. J.), PEPPEIS (E. V.), HAWKINS (N. M.) and EARLE (W. R.) — « Effects of glutamine on the growth and metabolism of liver cells in vitro. » *J. of Nat. Cancer Inst.*, 1956^e **17**, 131-8.

Nota — Arginine-acide malique : produit commercialisé sous le nom de « Rocmaline » - Laboratoires Roques.

ERRATA

Page 16, 13^e ligne : au lieu de **Cohihalsen**, lire : **Whitaker**

Page 24, 23^e ligne : au lieu de **CNLH4**, lire : **CI NH4**

Page 25, 14^e ligne lire : ondes lentes, d'allure **delta**, bilatérales,

Page 34, 17^e ligne, lire : **Cette élimination hépatique de l'ammoniac est telle que**, par cathétérisme des veines....

Page 35, schéma 3, 1^{re} ligne : au lieu de **glutamine** lire **glutamique**

Page 36, 16^e ligne : au lieu de **dues**, lire : **dosé**

Page 38, 8^e ligne, lire : d'après de Maio qui observe **par ailleurs** qu'une....

Page 44, 14^e ligne : au lieu de **aragique**, lire : **arabique**

Page 45, 20^e ligne : au lieu de **cet examen**, lire : **le dosage de la glutaminorachie**

Page 83, note en bas de page, 1^{re} ligne : lire : obs. n° **39 b**.

5^e ligne : au lieu de **préparative**, lire : **péjorative**

Page 98, 6^e ligne, lire : Comme cette observation **le vérifie**, et comme **beaucoup d'autres**, à l'inverse, en témoignent également (4^e partie, 3^e chapitre, 1^{re}), on peut considérer que....

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	13
PREMIÈRE PARTIE :	
Chapitre I. — Rôle de l'ammoniac dans les encéphalopathies hépatiques.....	19
Chapitre II. — Place de la glutamine dans le cycle de l'ammoniac.....	31
DEUXIÈME PARTIE :	
Les techniques de dosage de la glutamine.....	39
TROISIÈME PARTIE :	
1 ^o Tableaux récapitulatifs des observations.....	47
2 ^o Résultats des dosages de la glutaminorachie chez les sujets témoins.....	55
QUATRIÈME PARTIE :	
Discussion des résultats selon les circonstances étiopathogéniques	
Chapitre I. — Les cirrhoses sans troubles neuro-psychiques	59
Chapitre II. — Les épisodes neuro-psychiques au cours de l'évolution des cirrhoses	
1 ^o Cas particuliers : Maladie de Korsakoff - Coma par anémie aiguë.....	65
2 ^o Comas par troubles hydroélectrolytiques.....	66
Chapitre III. — Les comas hépatiques de type intoxication ammoniacale.	
1 ^o Les comas post-hémorragiques différés.....	73
2 ^o Les comas au décours d'un traitement par salidiurétiques.....	74
3 ^o Les anastomoses porto-caves.....	76
4 ^o Les comas de l'ictère grave terminal et les comas hépatiques accompagnant une poussée de décompensation de la cirrhose.....	77
5 ^o L'intrication des facteurs comatigènes chez le cirrhotique.....	80
CINQUIÈME PARTIE :	
Chapitre I. — Rapports entre la glutaminorachie et l'évolution clinique du coma hépatique.....	85
Chapitre II. — Rapports entre la glutaminorachie et l'ammoniémie.....	89
SIXIÈME PARTIE :	
Les indications du dosage de la glutaminorachie.....	95
CONCLUSIONS.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	103
ADDENDA.....	112
ERRATA	113

